

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy

Studijní obor: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Mgr. et Mgr. Klára Novotná

**Charakteristika poruch chůze a vliv terapeutické intervence na
stereotyp chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS)**

Characteristics of gait impairment and possible therapeutic interventions in people with
multiple sclerosis

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: prof. MUDr. Eva Kubala Havrdová, CSc.

Konzultant: MUDr. Jana Lízrová Preiningerová, PhD.

Praha, 2019

Poděkování

Ráda bych poděkovala prof. MUDr. Evě Kubale Havrdové, CSc., vedoucí Centra pro demyelinizační onemocnění Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN, za její podporu při vedení práce a také za její propagaci a podporu komplexní péče u osob s roztroušenou sklerózou. Díky její podpoře je možné nabídnout pacientům s RS léčeným na Neurologické klinice 1. LF UK a VFN nejen nejmodernější farmakologickou léčbu, ale také tolik potřebnou rehabilitační léčbu (fyzioterapii, ergoterapii, psychoterapii a pravidelné skupinové cvičení).

Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Janě Lízrové Preiningerové, PhD. za její cenné rady a zasvěcení do tajů vědecké práce.

Poděkování patří také Nadačnímu fondu Impuls, který dlouhodobě podporuje (nejen) rehabilitaci, ale i vědecké aktivity Centra pro demyelinizační onemocnění. Díky podpoře NF Impuls byl také pořízen vyšetřovací nástroj GAITRite, který slouží k podrobnému měření časo-prostorových parametrů chůze.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala pacientům s RS léčeným v našem centru, od nichž jsem se toho nejvíce naučila.

Svým blízkým pak děkuji za toleranci a trpělivost.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 12. 12. 2019

KLÁRA NOVOTNÁ

Podpis

Obsah

ABSTRAKT	7
ABSTRACT	8
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	9
ÚVOD	11
1. Roztroušená skleróza	11
1.1 Klinické symptomy onemocnění	11
1.2 Průběh onemocnění	12
2. Fyziologická chůze	14
2.1 Krokový cyklus	15
2.2 Časoprostorové parametry chůze	17
3. Vyšetření poruch chůze	20
3.1 Klinicky užívané testy chůze	20
3.2 Další užívané metody vyšetření chůze	24
3.3 Subjektivní hodnocení (Patient-Based Measures)	29
4. Poruchy chůze u osob s RS	31
4.1 Faktory ovlivňující rychlost chůze	32
4.3 Vliv kognitivně-motorické interference na chůzi	35
4.4 Poruchy chůze podle míry neurologické disability	36
4.5 Poruchy rovnováhy při chůzi	39
4.6 Další specifika poruch chůze u RS	43
4.7 Subjektivní hodnocení poruch chůze	45
4.8 Vztah poruch chůze a dalších aktivit	46
5. Poruchy chůze u RS a možnosti jejich farmakologického ovlivnění	50
5.1 Biologická léčba	50
5.2 Symptomatická léčba	50
6. Poruchy chůze u RS a možnosti rehabilitace	53
6.1 Vliv rehabilitačních programů pro ovlivnění chůze	53

6.2 Cílený trénink chůze	54
6.3 Další možnosti aerobního cvičení.....	57
6.4 Posilování	58
6.5 Jiné formy cvičení.....	59
6.6 Kompenzační pomůcky pro zlepšení mobility.....	59
7. HYPOTÉZY A CÍLE	62
8. JEDNOTLIVÉ STUDIE VZTAHUJÍCÍ SE K HYPOTÉZÁM A CÍLŮM DISERTAČNÍ PRÁCE.....	65
ZÁVĚR	116
POUŽITÁ LITERATURA	118
SEZNAM TABULEK A OBRÁZKŮ	149
SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORKY	150

Příloha č. 1 – Identifikační záznam

Příloha č. 2 – Seznam publikací doktoranda

Příloha č. 3 – Publikace in extenso

ABSTRAKT

Poruchy chůze představují jeden z nejviditelnějších symptomů roztroušené sklerózy (RS). Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní neurodegenerativní onemocnění centrálního nervového systému, které je nejčastější příčinou invalidity mladých dospělých. Mezi jedny z nejčastějších motorických obtíží provázejících toto onemocnění, které i sami pacienti vnímají jako nejvíce limitující, patří poruchy chůze. Poruchy chůze mohou být zapříčiněny mnoha symptomy RS jako jsou: svalová slabost, spasticita, poruchy senzitivity, poruchy zraku, sfinkterové obtíže, kognitivní dysfunkce, únava a termosenzitivita.

Hodnocení různých parametrů chůze (nejčastěji rychlost a vytrvalost) také slouží k monitoraci efektů léčby a sledování stabilizace nebo progresu neurologického nálezu. Již u pacientů s minimálním neurologickým nálezem je také možné zaznamenat odchylky jednotlivých parametrů chůze.

Realizované studie ukázaly, že s pomocí přístrojového vyšetření chůze je možné objektivizovat subjektivně vnímané zlepšení chůze po léčbě preparátem natalizumab. Stejně lze pomocí funkčního vyšetření chůze posoudit míru terapeutické odpovědi (a tedy zhodnotit cost effectiveness léčby) na symptomatickou léčbu preparátem fampridine.

Vzhledem k mému profesnímu zaměření fyzioterapeuta mne také zajímala možnost ovlivnění chůze u osob s RS pomocí cvičení nebo jiné rehabilitační intervence. Sledovali jsme proto vliv kruhového aerobně-posilovacího tréninku, cvičení pilates a peroneální ortézy na parametry chůze u pacientů s různou mírou neurologické disability.

Vyšetření chůze pomocí funkčních testů nebo detailnější přístrojové vyšetření může pomoci odhalit i drobné odchylky krokového cyklu a pomoci tak včas zahájit cílenou léčbu (ať již farmakoterapeutickou nebo rehabilitační).

Klíčová slova: chůze, roztroušená skleróza, farmakoterapie poruch chůze, rehabilitace.

ABSTRACT

Walking disorders are one of the most visible symptoms of multiple sclerosis (MS). Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune neurodegenerative disease of the central nervous system that is the most common cause of disability of young adults. Walking disorders are one of the most common motor problems that accompany this disease, which patients themselves perceive as the most limiting. Walking disorders can be caused by many symptoms of MS such as: muscle weakness, spasticity, sensory disturbances, visual disturbances, sphincter problems, cognitive dysfunction, fatigue and thermosensitivity.

Measuring of various gait parameters (most often speed and endurance) also helps to monitor the effects of treatment and to evaluate the progression of the disease. Even in patients with minimal neurological symptoms it is possible to detect deterioration of gait parameters.

Realized studies have shown that subjectively perceived improvement in gait after treatment with natalizumab can be objectified with the aid of assessment of walking parameters. Similarly, a functional gait test can be used to assess the therapeutic response (and thus evaluate the cost effectiveness of treatment) to symptomatic treatment with fampridine.

As a physiotherapist, I was also interested in the possibility of influencing gait parameters in people with MS with rehabilitation treatment. We also studied the effect of circular aerobic-strength training, pilates exercise and peroneal orthosis on gait parameters in patients with different levels of neurological disability.

Functional walking tests or a more detailed instrument examination can help to detect even small changes in gait parameters and help to initiate targeted treatment (whether pharmacotherapy or rehabilitation) in a timely manner.

Key words: gait, multiple sclerosis, pharmacotherapy of gait disorders, rehabilitation.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ADL – activity of daily living, aktivity běžného denního života

AFO – ankle foot orthosis, peroneální ortéza

BDI – Beck depression inventory, česky: Beckův dotazník depresivních obtíží

BMI – body mass index, index tělesné hmotnosti

CIS – clinically isolated syndrome, klinický izolovaný syndrom

CMP – cévní mozková příhoda

CNS – centrální nervový systém

DMD – disease modifying drugs, chorobu modifikující léčba (tzv. biologická léčba)

EDSS – Expanded Disability Status Scale, Kurtzkeho škála

EMA – European Medicines Agency, Evropská agentura pro léčivé přípravky

EMG – elektromyografie

FES – funkční elektrická stimulace

HK – horní končetina

HR – heart rate, srdeční frekvence

ICF – International Classification of Functioning, Disability and Health, Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví

ID – invalidní důchod

LDK – levá dolní končetina

MFIS – Modified Fatigue Impact Scale, dotazník modifikovaná škála dopadu únavy

MKF – Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví

MSFC – Multiple Sclerosis Functional Composite

MSWS-12 – Multiple Sclerosis Walking Scale 12, dotazník omezení chůze při RS

MR – magnetická rezonance

PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test, test kognitivních funkcí

PDK – pravá dolní končetina

RS – roztroušená skleróza

PP RS – primárně progresivní roztroušená skleróza

RR RS – relaps remitentní roztroušená skleróza

RM – repetition maximum

SF-36 – Short form 36 quality of life questionnaire, dotazník kvality života

SP RS – sekundárně progresivní roztroušená skleróza

SOT – sensory organisation test, test sensorické integrace

T25FW – Timed 25 foot walk test, test chůze na 25 stop (7,62 m)

TF_{max} – maximální tepová frekvence

TUG – Timed Up and Go test

VO_{2max} – maximální rychlost spotřeby kyslíku

ÚVOD

1. Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je zánětlivé onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které je nejčastější příčinou invalidity mladých dospělých. Toto onemocnění postihuje častěji ženy (asi v 70%) a typicky je diagnostikováno mezi 20.-40. rokem života (Kubala Havrdová, Zápotocká et al. 2013). Celková prevalence onemocnění je v ČR 160 na 100 000 obyvatel a patří tedy do zemí s vysokou prevalencí tohoto onemocnění (Vachová 2012). Podle aktuálních informací z českého registru pacientů REMUS je v České republice více než 11 tisíc osob s RS léčených ve specializovaných RS centrech tzv. biologickou léčbou (DMD, disease modifying drugs). V tomto registru je sledována zatím malá část pacientů, kteří jsou pouze na symptomatické léčbě nebo bez léčby. Předpokládá se, že je v ČR zhruba 20 tisíc osob s RS (Horáková 2018).

Epidemiologické studie prokázaly, že na vzniku onemocnění RS se podílejí genetické i enviromentální faktory. Nebyl prokázán vliv jednoho konkrétního genu, ale u geneticky predisponovaných jedinců může RS vzniknout, pokud jsou vystaveni enviromentálním rizikovým faktorům, jako je například nedostatek vitamínu D (i vlivem nedostatečného slunečního záření v oblastech dále od rovníku), kouření a další. (Finlayson 2012).

1.1 Klinické symptomy onemocnění

RS je autoimunitní onemocnění, při němž vznikají v CNS fokální zánětlivá ložiska ničící myelinové obaly nervových vláken (demyelinizace). Vlivem zánětu však dochází také k poškozování vlastních nervových vláken (axonů) a mozkové atrofii. Akutně vzniklé neurologické symptomy vlivem nového zánětlivého ložiska se označují jako ataka (relaps) onemocnění. Zpočátku může být neurologické poškození způsobené zánětem přechodné a dochází i k částečné remyelinizaci. Později začíná v patofyziologickém procesu nad lokální zánětlivou aktivitou lymfocytů dominovat rozsáhlá a chronická neurodegenerace (Compston and Coles 2008).

Demyelinizační poškození drah CNS vlivem RS vede k bloku vedení vzruchu a postižení funkce příslušné nervové dráhy. Vlivem „roztroušení“ zánětlivého poškození

v CNS se u většiny pacientů onemocnění projevuje kombinací více symptomů. RS je velmi variabilní onemocnění s různou mírou závažnosti neurologických obtíží. Mezi typické symptomy RS patří narušení senzitivity, poruchy chůze a rovnováhy, svalová slabost, spasticita, únava, poruchy zraku, kognitivní dysfunkce a další. Následující tabulka shrnuje typické příznaky podle lokalizace zánětlivého poškození (Compston and Coles 2008).

Tabulka 1 - Symptomy RS podle lokalizace zánětlivého poškození

Poškozená struktura CNS	Symptomy	Klinické příznaky
Koncový mozek	Kognitivní poškození Poruchy senzitivity a hybnosti Afektivní poruchy Epilepsie (zřídka)	Poruchy pozornosti, soustředění, rozhodování, poruchy exekutivních funkcí Příznaky poškození horního motoneuronu Deprese (nejčastější)
Optický nerv	Jednostranná ztráta zraku provázená bolestivostí	Skotom, snížená zraková ostrost, porucha barevného vidění, poškození pupilly
Mozeček a mozečkové dráhy	Tremor (třes) Poruchy rovnováhy Neobratnost	Klidový, kinetický a intenční tremor Ataxie chůze Poruchy koordinace pohybů končetin
Mozkový kmen	Diplopie, oscilopsie Vertigo Poruchy polykání Poruchy řeči a emocionální labilita	Nystagmus, oftalmoplegie Dysartrie Pseudobulbární obrna
Mícha	Slabost Ztuhlost a bolestivé spasmy Dysfunkce močového měchýře Poruchy erekce a impotence Zácpa	Příznaky horního motoneuronu Spasticita
Jiné nespecifické	Bolest Únava Termosenzitivita	

Pramen: Compston and Coles (2008).

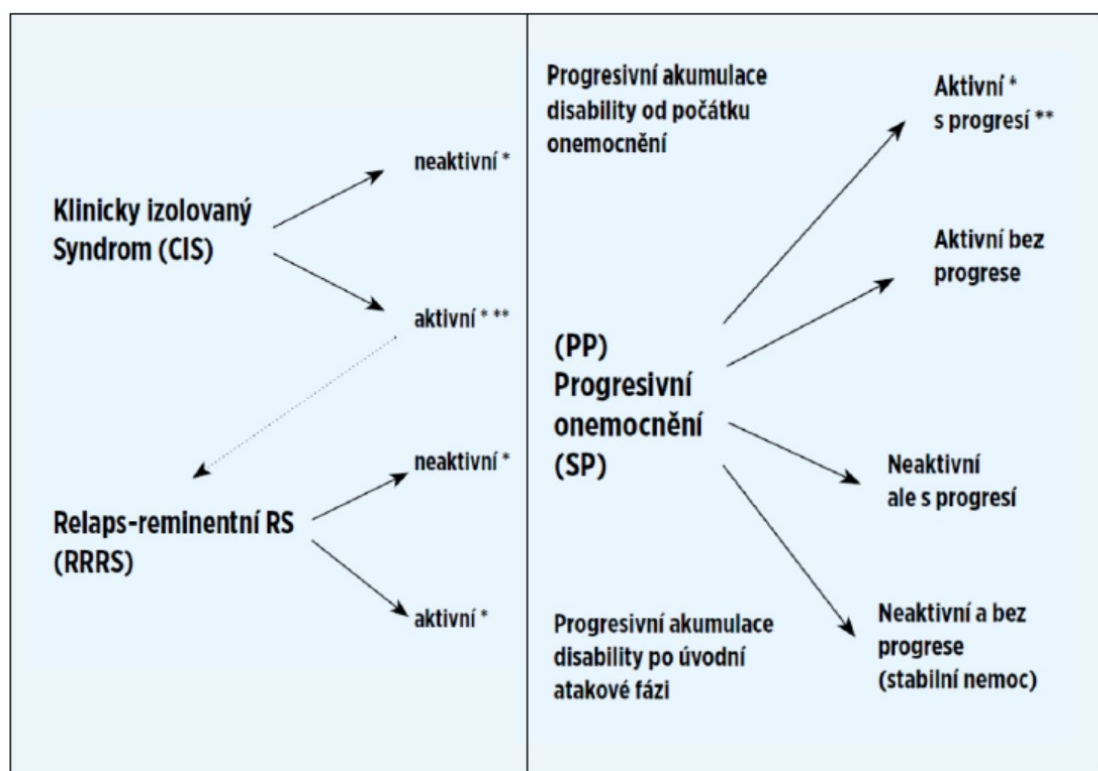
1.2 Průběh onemocnění

RS typicky začíná jako klinicky izolovaný syndrom (CIS-clinically isolated syndrome), tedy první neurologický příznak. U většiny (80 %) pacientů po období zlepšení (remise) tedy vymizení nebo zlepšení neurologických příznaků se po nějakém čase objevují další ataky (relapsy) nových neurologických příznaků, jedná se o tzv. relaps-remitentní RS (RR

RS). Pokud není pacient léčen, přechází onemocnění po průměrně 15-20 letech do tzv. sekundárně progresivní fáze (SP RS), kdy již chybí akutní vzplanutí zánětu (relapsy) a dominuje neurodegenerace a atrofie s postupným nárůstem disability. Asi u 10-15 % pacientů s primárně progresivní RS (PP RS) relapsy zcela chybí a pacient se pozvolna progresivně zhoršuje (Horáková 2017).

Podle nejnovějšího dělení dle Lublina, který vychází z detekce zánětlivé aktivity pomocí magnetické rezonance (MR), je možné dělit onemocnění do několika typů (Lublin, Reingold et al. 2014):

Obrázek 1 – Definice typů RS podle aktivity nemoci (podle Lublina)



Pramen: Horáková (2017).

Každý pacient s RS má neurologické symptomy a jejich intenzitu individuálně odlišnou. Z pohledu rehabilitačního vyšetření se však více než na popis neurologických symptomů vycházející z lokalizace poškození v CNS zaměřujeme na možnosti pacienta vykonávat konkrétní aktivity běžného života, jako je například schopnost chůze (Finlayson 2012).

2. Fyziologická chůze

Chůze (bipedální lokomoce) je z biomechanického hlediska definována jako opakující se pohyb dolních končetin, který posouvá tělo dopředu a zároveň zajišťuje stabilitu těla v prostoru (Perry and Burnfield 2010). Lidská bipedální chůze je výsledkem evolučních změn lidské kostry, které umožňují vzpřímený pohyb po dvou s uvolněním horních končetin pro manipulaci (Götz-Neumann 2006).

Chůze je komplexní pohybovou funkcí. Na její rychlosti se podílí celkový zdravotní stav a kondice, stav muskuloskeletálního aparátu, svalová síla a vytrvalost, řízení pohybu z CNS, senzitivní a senzorické funkce, kognitivní funkce, motivace a také prostředí, kde chůze probíhá (Fritz and Lusardi 2009).

Základními předpoklady „normální“ fyziologické chůze jsou:

- a) Fungující metabolismus svalové soustavy, neporušený respirační a kardiovaskulární systém.
- b) Zdravé klouby (neporušené kosti, chrupavky, kloubní pouzdra a vazy).
- c) Řízení z CNS (motorické programy v CNS, míšní generátor opakovaných recipročních pohybů (Central Pattern Generator).
- d) Zraková kontrola a neporušená percepce okolního prostředí.
- e) Zdravý neuro-muskulární systém (neporušené nervo-svalové spojení, dobře fungující svalstvo, přiměřený svalový tonus, intaktní citlivost).
- f) Motivace k pohybu.
- g) Posturální kontrola (schopnost stabilizovat a kontrolovat postavení a pohyb trupu a končetin v prostoru).
- h) Dynamická rovnováha (schopnost udržet těžiště během chůze, při jejím zahájení i zastavení).
- i) Možnost nezávislého užívání horních končetin (tedy schopnost simultánního vykonávání dvojího úkolu horními končetinami při chůzi).

- j) Schopnost selektivní svalové relaxace (díky efektivnímu řízení pohybu).
- k) Využití švihů (schopnost při pohybu využít síly vznikající a působící při pohybu a tím snížit nároky na svalovou práci).
- l) Schopnost generovat biomechanickou sílu potřebnou k pohybu a zároveň schopnost absorbovat vznikající síly (např. při chůzi dolů ze schodů), (Götz-Neumann 2006).

Podle Krobota pak fyziologickou chůzi charakterizuje pět základních parametrů, které bývají při patologii chůze nejčastěji porušené: (1) zajištění stability ve stejné fázi krokového cyklu, (2) odvinutí chodidla a elevace nohy během švihové fáze kroku, (3) švihová fáze odpovídající délce krokového cyklu a správné umístění chodidla, (4) odpovídající délka kroku a (5) dostatečný přísun energie (Krobot 2015).

Všechny tyto charakteristické prvky fyziologické chůze (popisované oběma autory) mohou být vlivem onemocnění RS porušeny.

2.1 Krokový cyklus

Krokový cyklus (gait cycle v %) je definován jako sekvence pohybů v čase, kdy se obě dolní končetiny vystřídají ve stejné (stance) a švihové fázi (swing).

Dr. Jacquelin Perry a její tým z laboratoře Rancho Los Amigos National Rehabilitation Centre Los Angeles popsali díky systematické studii chůze u stovek zdravých osob jednotlivé fáze krokového cyklu (pro některé zavádějí i novou terminologii) a také hlavní působící svaly v jednotlivých fázích krokového cyklu (Perry and Burnfield 2010). Podle J. Perry a jejího týmu se tedy krokový cyklus dělí do 8 fází.

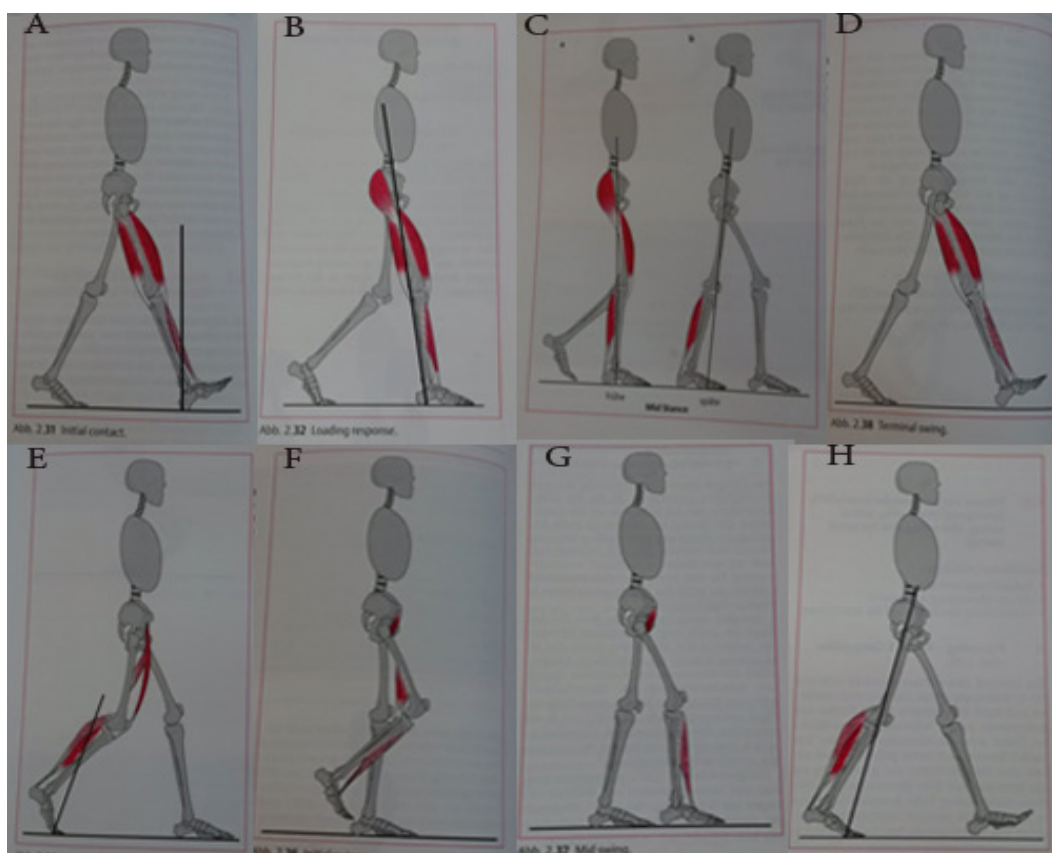
1. Initial contact (iniciální kontakt) je moment, kdy se pata dotkne podložky a dochází k odvalu paty (0 % krokového cyklu). Dominantní svalová aktivita: extenzory kyčle, m. quadriceps femoris (bez m. rectus femoris), dorzální flexory hlezna.

2. Loading response (následující zatížení): váha těla je postupně přenášena na dolní končetinu, naopak druhá dolní končetina se odlehčuje (0–12 % krokového cyklu). Dominantní svalová aktivita: extenzory a abduktory kyčle, m. quadriceps femoris (bez m. rectus femoris), dorzální flexory hlezna, m. tibialis posterior a anterior.

3. Mid stance (střední stojná fáze) začíná odlepením druhé (kontralaterální) dolní končetiny od podložky a trvá, dokud váha těla není přenesena na přednoží referenční nohy (12–31 % krokového cyklu). Dominantní svalová aktivita: abduktory kyčle, m. triceps surae, m. peroneus longus a brevis, m. tibialis posterior, flexory prstů.

4. Terminal stance (konečná stojná fáze) začíná zvednutím paty referenční nohy a končí iniciálním kontaktem kontralaterální nohy (31–50 % krokového cyklu). Dominantní svalová aktivita: m. triceps surae, m. peroneus longus a brevis, m. tibialis posterior, flexory prstů.

Obrázek 2 - Fáze krokového cyklu



Legenda: A-Initial contact, B-Loading response, C-Mid stance, D-Terminal stance, E-Preswing phase, F-Initial swing, G-Mid swing, H-Terminal swing.

Pramen: Götz-Neumann (2006).

5. Pre-swing (předšvihová fáze) začíná iniciálním kontaktem protilehlé nohy a končí zdvihnutím referenční nohy (odraz od prstů, toe off, 50–62 % krokového cyklu). Dominantní svalová aktivita: m. adductor longus, flexory prstů.

6. Initial swing (počáteční švihová fáze) začíná odrazem od prstů referenční nohy, která se zvedne od podložky. Končí v momentě překřížení švihové a stojné dolní končetiny (62–75 % krokového cyklu). Dominantní svalová aktivita: flexory kyčle, flexory kolene, dorzální flexory hlezna.

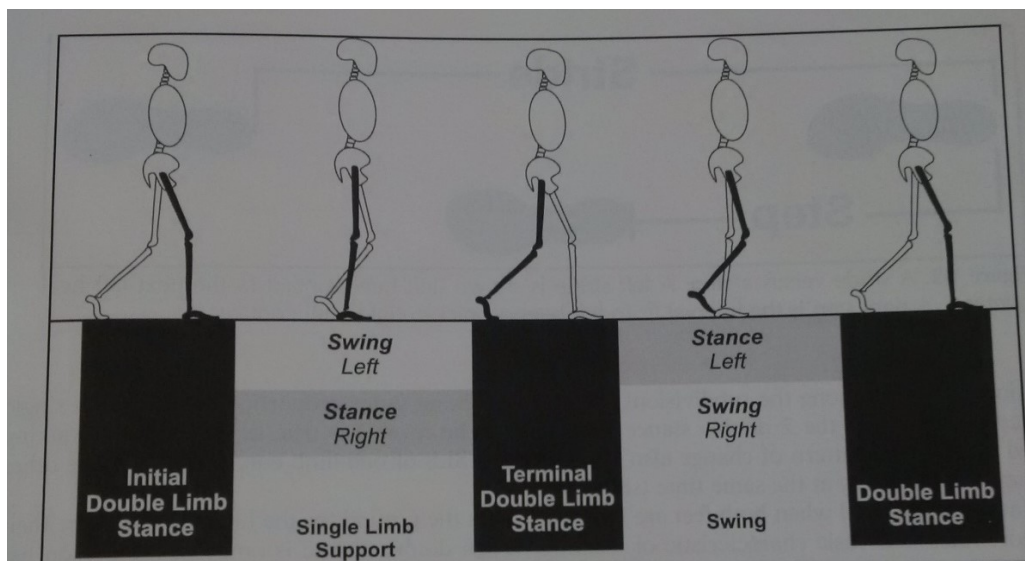
7. Mid swing (střední švihová fáze) začíná momentem, kdy se překříží tibie stojné a tibie švihové dolní končetiny. Končí v momentě, kdy je tibie švihové dolní končetiny vertikálně k podložce (75–87 % krokového cyklu). Dominantní svalová aktivita: flexory kyčle, dorzální flexory hlezna.

8. Terminal swing (konečná švihová fáze kroku): od momentu, kdy je tibie švihové dolní končetiny vertikálně po okamžik doteku paty a podložky, tj. iniciální kontakt (87–100 % krokového cyklu). Dominantní svalová aktivita: flexory kolene, m. quadriceps femoris, dorzální flexory hlezna (Götz-Neumann 2006).

2.2 Časoprostorové parametry chůze

Při normální průměrné rychlosti chůze (1,36 m/sec) představuje stojná fáze 62 % a švihová fáze 38 % krokového cyklu (Perry and Burnfield 2010). Švihová fáze odpovídá fázi jednostranné opory (single limb support). Jako fázi dvojí opory (double support) se označuje ta fáze krokového cyklu, kdy jsou obě dolní končetiny v kontaktu s podložkou-tedy čas mezi došlapem jedné a odrazem druhé nohy.

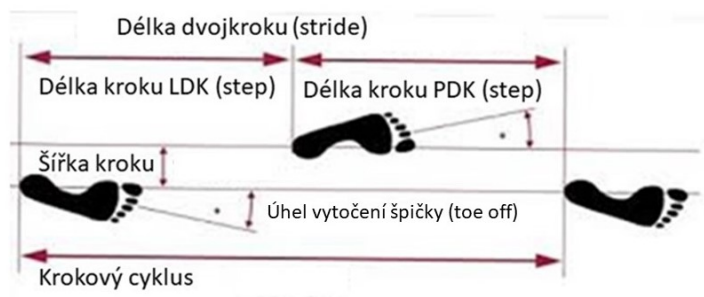
Obrázek 3 - Krokový cyklus



Pramen: Perry and Burnfield (2010).

Jeden krokový cyklus je možné popsat také jako délku dvoukroku (stride), který je tedy tvořen dvěma kroky (steps), krok pravou a levou nohou (udává se zpravidla v cm). Při popisu patologie chůze také může být důležitým parametrem šířka kroku (step width), tedy vzdálenost mezi středy obou pat (Götz-Neumann 2006), který se normálně pohybuje mezi 5-13 cm (Whittle 2014). Z časo-prostorových parametrů je možné popisovat také úhel vytočení špiček při chůzi (toe off).

Obrázek 4 - Grafické vyjádření kroku



Pramen: Götz-Neumann (2006).

Rychlost chůze (udávaná v cm/sec nebo v m/sec) je podmíněna délkou kroku a také kadencí (tedy počtem kroků/min). Jako průměrná kadence se uvádí hodnota 120 kroků za min (2 kroky-tedy jeden celý krokový cyklus za sec). Kadence je ovlivněna výškou

postavy (menší osoby a malé děti mají při chůzi vyšší kadenci). Se zvyšující se rychlostí chůze se také zvyšuje kadence, prodlužuje délka kroku a zkracuje doba double support krokového cyklu (Götz-Neumann 2006).

Vzhledem k tomu, že chůze je komplexní pohybovou funkcí reflektující fyziologické a funkční změny, je využíváno měření rychlosti chůze jako jednoduché funkční vyšetření v rehabilitaci, které umožní predikovat funkční schopnosti pacientů (Fritz and Lusardi 2009). Měření rychlosti chůze je využíváno například u pacientů po cévní mozkové příhodě pro predikci jejich funkčních schopností a nezávislosti (Perry, Garrett et al. 1995, Schmid, Duncan et al. 2007). Se snižující se rychlostí chůze pak zpravidla roste její energetická náročnost (Lamprecht and Lamprecht 2018).

3. Vyšetření poruch chůze

3.1 Klinicky užívané testy chůze

Vzhledem k tomu, že chůze je komplexní funkcí reflektující fyziologické a funkční změny, je rychlost chůze využívána jako prediktor funkčních schopností pacientů a také jako funkční vyšetření používané v rehabilitaci (Fritz and Lusardi 2009).

3.1.1 Timed 25 foot walk test

Test rychlé chůze na 25 stop = 7,62 metru (Timed 25 foot walk test, T25FW) je nejčastěji využívané vyšetření funkční mobility osob s RS, které je využíváno v klinické praxi. Pokud pacienti potřebují, mohou využívat nezbytnou oporu při chůzi. Instrukce pro provedení testu zní: „Jděte co nejrychleji, ale bezpečně“ a hodnotí se čas v sekundách. Provádí se dvakrát a hodnotí se průměrný výkon. Tento test je spolu s testem jemné motoriky (9 Hole Peg Test) a kognitivním testem PASAT součástí baterie MSFC-Multiple Sclerosis Functional Composite. V rámci hodnocení se počítá takzvané z skóre, při kterém je individuální výkon (x) mínus průměrný výkon (y) dělený směrodatnou odchylkou (Fischer, Rudick et al. 1999). Testová baterie MSFC (ale i jednotlivé testy samostatně) je využívána v mnoha klinických studiích pro zhodnocení efektu léčby i progresu onemocnění. V klinických studiích je však často T25FW využíván také samostatně, pro svou reliabilitu a snadnou a rychlou administraci (Motl, Cohen et al. 2017). Test vykazuje vysokou spolehlivost při opakovaném měření s odstupem několika dní (Rosti-Otajarvi, Hamalainen et al. 2008).

V klinické praxi je důležité, aby měli pacienti možnost si tento test předem vyzkoušet, aby se minimalizoval rozdíl mezi prvním a druhým pokusem. Také je důležité dodržení přesných instrukcí (Larson, Larson et al. 2013). Pacienti s minimálním neurologickým nálezem mají výkon v testu T25FW mezi 3-5 sekundami (Kaufman, Moyer et al. 2000). Ti, kteří mají v testu výkon horší než 6 sekund, již pocítují potíže při provádění některých běžných denních aktivit a mohou mít potíže v zaměstnání (Goldman, Motl et al. 2013).

Změna výkonu v testu T25FW o 20 % je u tohoto testu považována za změnu klinicky významnou (Kaufman, Moyer et al. 2000, Kragt, van der Linden et al. 2006, Hobart,

Blight et al. 2013). Coleman pak navrhoval přepočít výkonu v testu T25FW v sekundách na rychlost chůze (v m/sec). V tom případě by pokles rychlosti chůze o 16,7% odpovídal nárůstu času v T25FW o 20% a naopak zvýšení rychlosti chůze o 25% by odpovídalo snížení výkonu T25FW v sekundách o 20% (Coleman, Sobieraj et al. 2012).

Zhoršení výkonu v testu T25FW o 20-25 % také koreluje s klinicky významným zhoršením kvality života (měřeno SF-36) (Cohen, Krishnan et al. 2014). Výkon v testu chůze T25FW je nejvíce ovlivněn svalovou silou dolních končetin (Manago, Hebert et al. 2018). Časné změny výkonu v testu T25FW jsou u osob s progresivní RS spojeny se subjektivně vnímaným dlouhodobým dopadem onemocnění (Bosma, Kragt et al. 2013).

Za limit tohoto testu můžeme považovat fakt, že při hodnocení rychlosti chůze v testu T25FW není zohledněn vliv věku na rychlost chůze (Grobelny, Behrens et al. 2017).

3.1.2 10metrový test chůze

Je běžně rozšířený test chůze využívaný v neurologii, geriatrii a rehabilitačním lékařství pro vyšetření funkční mobility v domácím prostředí. Využívá se přepočít na rychlost chůze v m za sekundu (Tyson and Connell 2009).

Minimální změna rychlosti běžné chůze, která se u osob s RS projeví v běžném životě, je 0,26 m/sec (Paltamäa, Sarasoja et al. 2008). Jedná se tedy o zlepšení výkonu o 23 % nebo zhoršení výkonu o 30 % (Nilsagard, Lundholm et al. 2007). Vyšetření rychlosti chůze (ať již testem T25FW, 10 metrovým testem chůze nebo jiným krátkým testem rychlé chůze) vykazuje vysokou intra-rater i inter-rater spolehlivost, když je měřena opakovaně v jednom dni nebo s týdenním intervalem v rozmezí 3-4 týdnů (Kieseier and Pozzilli 2012).

3.1.3 Timed Up and Go test (TUG)

Jedná se o test, který je široce rozšířen v rehabilitačním lékařství i neurologii. Tento test v sobě spojuje vyšetření chůze a rovnováhy díky dynamické otočce při chůzi. Při tomto testu vyšetřovaný sedí na židli, s rukama opřenými na područkách. Na pokyn vstane a jde co nejrychleji 3 m, kde obejde značku a opět se vrací zpět do sedu na židli. Hodnotí se čas v sekundách potřebný k provedení úkolu (Nilsagard, Lundholm et al. 2007). Za prahovou hodnotu výkonu v testu TUG, která je spojena s významnou změnou schopnosti chůze, je výkon 10,6 sekund (Learmonth, Paul et al. 2012).

Obrázek 5 - Timed Up and Go test

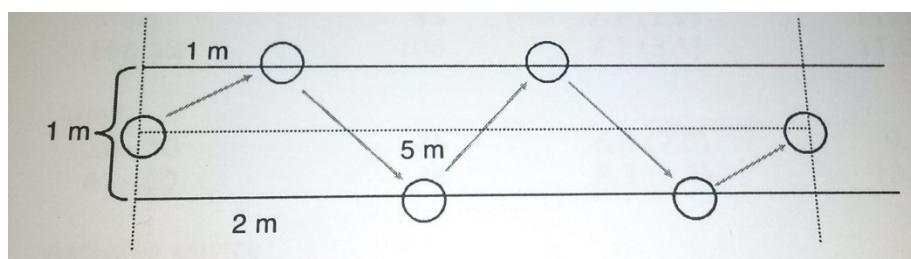


Pramen: dostupné z https://www.researchgate.net/figure/Timed-Up-and-Go-test-phases_fig1_282888196.

3.1.4 Six-Spot-Step Test

Tento test byl popsán v roce 2006 jako citlivější možnost vyšetření mobility dolních končetin u osob s RS než nejrozšířenější test chůze T25FW, který se soustředí pouze na rychlost chůze. Six Spot Step test je kvantitativní vyšetření funkce dolní končetiny, při kterém se hodnotí čas potřebný k vykonání úkolu. Pro vykonání testu je potřeba prostor 1 m na šířku krát 5 m na délku. Pacient začíná v kroužku na začátku 5metrové vzdálenosti a má skončit v kroužku na jejím konci. Po stranách vyznačeného prostoru jsou na každé straně vyznačeny kroužky (o průměru 20 cm), ve vzdálenosti 1 a 3 metry a ve vzdálenosti 2 a 4 metry (Obrázek č.5). Pět dřevěných kuželů (o průměru 8 cm a výšce 4 cm) je umístěno v každém z 5 kroužků (kromě výchozího). Pacient je instruován (nejdříve verbálně a poté i praktickou ukázkou), aby šel co nejrychleji od začátku ke konci a nohou se dotknul každého kuželu. Dotek se provádí vždy jen jednou nohou. Cílem je splnit úkol co nejrychleji (nesmí běžet). Test se provádí celkem 4krát, se 2 pokusy pro každou dolní končetinu. Počítá se pak celkový průměr ze všech čtyř měření (Nieuwenhuis, Van Tongeren et al. 2006, Fritz, Jiang et al. 2016).

Obrázek 6 - Six Spot Step Test



Pramen: Nieuwenhuis et al. (2006).

Mezi další méně často používané testy může patřit např. test chůze na 100 m nebo 500 m (u kterých se hodnotí čas potřebný k provedení).

3.1.5 Test chůze na 6 minut

Test chůze na 6 minut je považovaný za standard vyšetření vytrvalosti chůze, únavnosti, celkové kardiopulmonální zdatnosti u osob s různým onemocněním, včetně RS (van Stel, Bogaard et al. 2001, Kelly, Kilbreath et al. 2003, Pohl, Perera et al. 2004, Goldman, Marrie et al. 2008). Šesti minutový test chůze je schopen vzhledem ke své délce zaznamenat motorickou únavu u pacientů s vyšší disabilitou (projeví se jako snížení kadence kroků) (Feys, Severijns et al. 2013). Studie na skupině osob s RS s mírným neurologickým postižením nezaznamenala zhoršení výkonu v testu při opakovaném vyšetření před a po absolvovaném zátěžovém testu. Ačkoli sami pacienti vnímali svou únavu jako významně zvýšenou, tak nedošlo ke zhoršení výkonu v testu chůze na 6 minut (Moumdjian, Gervasoni et al. 2018), (van Stel, Bogaard et al. 2001, Kelly, Kilbreath et al. 2003, Pohl, Perera et al. 2004, Goldman, Marrie et al. 2008). Za klinicky významnou změnu je považována vzdálenost 92 m, tedy více než je minimální změna vnímaná pacientem (53 m) nebo terapeutem (55 m), (Paltamaa, Sarasoja et al. 2008).

V šestiminutovém testu chůze se jako silný prediktor výkonu ukázala svalová síla abduktorů kyčelního kloubu, plantárních flexorů a flexorů trupu (Manago, Hebert et al. 2018). Negativní vliv na výkon ve vytrvalostním šestiminutovém testu chůze má také přítomnost spasticity na dolních končetinách, která zvyšuje energetickou náročnost chůze (Balantrapu, Sosnoff et al. 2014). Výkon v šestiminutovém testu chůze se výrazně liší u osob s minimální a střední disabilitou od výkonu osob s těžkou disabilitou ($EDSS \geq 6$), (Kieseier and Pozzilli 2012, Engelhard, Patek et al. 2018) s postupným zhoršováním časoprostorových parametrů chůze s progredující disabilitou (Engelhard, Dandu et al. 2016). Již u osob se střední disabilitou však klesá při šestiminutovém testu kadence a délka kroku (Pilutti, Dlugonski et al. 2013).

Tento delší vytrvalostní test chůze je považován za vhodný nástroj pro objektivizaci výsledků intervenčních studií, zejména rehabilitačních (Gijbels, Dalgas et al. 2012, Baert, Freeman et al. 2014).

3.1.6 Test chůze na 2 minuty

Dvouminutový test chůze je navrhován do běžné klinické praxe některými odborníky z evropské společnosti RIMS (Rehabilitation in Multiple Sclerosis) jako alternativní varianta dlouhého šestiminutového testu chůze. Jeho výhodou je nižší časová náročnost pro terapeuta a menší náročnost na provedení testu pro pacienta, přičemž oba testy mají podobnou výpovědní hodnotu (Gijbels, Dalgas et al. 2012). Za minimální klinicky významnou změnu je považována hodnota 9,6 m (Baert, Freeman et al. 2014).

Dvou i šestiminutový test chůze však příliš nevypovídají o běžné chůzi během dne, protože většina pacientů stráví nepřerušenou chůzí pouze kratší časové úseky (Stellmann, Neuhaus et al. 2015, Neven, Vanderstraeten et al. 2016). Pokud bychom však chtěli hodnotit metabolické nároky na chůzi, tak je mezi těmito dvěma testy chůze významný rozdíl. Během kratšího dvouminutového vytrvalostního testu chůze je energie získávána kombinací aerobního a anaerobního metabolismu a spotřeba kyslíku v průběhu testu stále stoupá. Po 3. minutě nepřerušené chůze pak dochází k ustálenému stavu a získávání další energie se nadále děje prostřednictvím aerobního metabolismu (aniž by došlo ke změně kadence chůze) (Motl, Suh et al. 2012).

3.2. Další užívané metody vyšetření chůze

3.2.1 Observační analýza chůze

Observační analýza chůze je v klinické praxi nejběžnější a nejdostupnější metodou vyšetření chůze. Při této analýze se hodnotí kinematické a časoprostorové parametry chůze pouhým pohledem vyšetřujícího. Někdy se doporučuje pořízení videozáznamu pro možnost důkladnější analýzy. Může být prováděna zároveň s vyšetřením chůze pomocí klinických testů (Cameron and Wagner 2011). Tento způsob vyšetření je nenáročný na přístrojové vyšetření, ale její přesnost a reliabilita je omezená (Krebs, Edelstein et al. 1985). Spolehlivost tohoto způsobu analýzy pak zvyšuje zkušenost vyšetřovatele a používání standardizovaných formulářů (Brunnekreef, van Uden et al. 2005).

3.2.2 Přístrojové vyšetření chůze

Přístrojová analýza poskytuje objektivní záznam poruch chůze a pomáhá k pochopení patofyziologie chůze i k objektivizaci jejich změny. Moderní technika umožňuje zaměřit vyšetření na různé modalitty chůze podle typu přístroje (záznam pohybu

v kloubech, záznam působících sil, záznam pohybové aktivity, časoprostorové parametry chůze apod.).

Podle typu technologického vybavení je možné přístroje pro vyšetření chůze rozdělit podle typu snímače na: 1) záznam pohybu (Motion Capture) založený na optickém snímání (kinematická analýza chůze), 2) snímání pomocí silových desek (Force Platforms) - kinetická analýza, 3) instrumentální chodníky a treadmilly - snímání pomocí sensorů v podložce pro evaluaci časoprostorových parametrů chůze (GAITRite, Zebris), 4) tlakové snímače umístěné na botě nebo v botě, 5) nositelné inertní sensory, pro 3D analýzu chůze nejčastěji kombinující 3-osý akcelerometr, 3-osý gyroskop a 3-osý magnetometr (Shanahan, Boonstra et al. 2018).

3.2.2.1 Kinematická analýza chůze

Kinematická analýza se zaměřuje na pohyb jednotlivých segmentů těla v prostoru a jejich vzájemné vztahy. Při kinematické analýze jsou jednotlivé pohyby těla označeny reflexními markery a jejich pohyb je zaznamenán pomocí infračervených kamer a pomocí speciálního softwaru pak vytvoří v počítači 3D model pohybu. Kinetika pak zkoumá mechanismy, které vedou k pohybu segmentů. Zaznamenává síly a momenty síly, které v jednotlivých kloubech působí. Měří se pomocí do podlahy zabudovaných silových desek měřících vektor reakce síly na podložku. Oba způsoby měření se kombinují při vyšetření chůze ve speciálně vybavených laboratořích pro vyšetření chůze (Cameron and Wagner 2011). Výhodou tohoto komplexního vyšetření je schopnost zaznamenat i minimální změny chůze (Martin, Phillips et al. 2006, Cofre Lizama, Khan et al. 2016).

3.2.2.2 EMG vyšetření chůze

Svalová aktivita jednotlivých svalů během chůze se může zaznamenat pomocí dynamické polymyelografie, která hodnotí elektrickou aktivitu v jednotlivých sledovaných svaích nebo svalových skupinách (Benedetti, Piperno et al. 1999).

3.2.3 Vyšetření časo-prostorových parametrů chůze

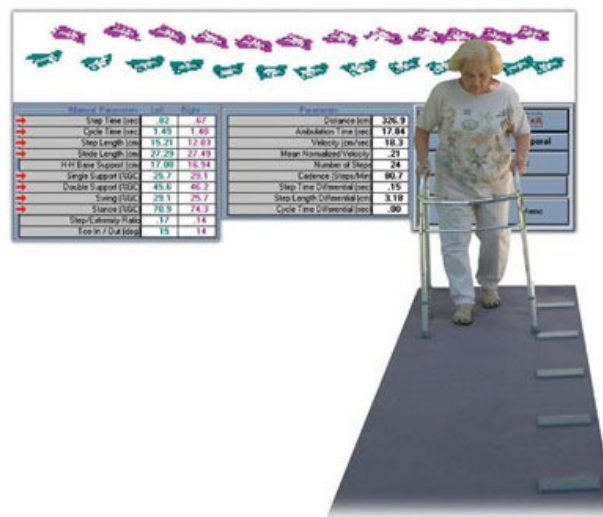
Pro vyšetření časových (rychlost, kadence, čas trvání kroku, čas trvání jednotlivých fází krokového cyklu) a prostorových parametrů chůze (délka kroku, délka dvoukroku, šířka opěrné baze) mohou být použity i speciální vyšetřovací přístroje typu vyšetřovacího koberce s tlakovými senzory (GAITRite), (Givon, Zeilig et al. 2009, Sosnoff, Weikert et al. 2011), treadmillu umožňujícího tento typ záznamu (Kalron, Dvir et al. 2013) nebo přenosných senzorů (Spain, St George et al. 2012).

Kromě jednotlivých parametrů chůze je možné pro hodnocení chůze využívat i kompozitní skóre jako je Functional Ambulation Profile (FAP) u systému GAITRite (Givon, Zeilig et al. 2009) nebo tzv. Walk ratio, které se vypočítá, dělíme-li průměrnou délku kroku (v mm) kadencí (počet kroků/min) (step length/cadence). Výhodou walk ratio je fakt, že vyjadřuje poruchy chůze, aniž by byla ovlivněna rychlostí chůze. Walk ratio také může rozlišit osoby s poruchami rovnováhy vedoucí k pádům od ostatních (Kalron 2016).

3.2.3.1 Vyšetření pomocí systému GAITRite

GAITRite je speciální koberec s tlakovými senzory, které umožňují díky specializovanému softwaru zaznamenat časo-prostorové parametry chůze (Bilney, Morris et al. 2003). Tento systém je spolehlivý a validní nástroj pro vyšetření parametrů chůze u osob s RS (Givon, Zeilig et al. 2009, Sosnoff, Weikert et al. 2011). Chůze je zaznamenávána pouze došlapem na koberec a vlastní pohyb dolních končetin tedy není omezován žádnými senzory nebo kabely. Systém dovoluje také vyšetření chůze s oporou (hůl, chodítko). Délka koberce s tlakovými senzory je 7,32 metrů, šířka 0,61 m. Uvádí se, že spolehlivost časoprostorových parametrů změřených systémem GAITRite u klinicky stabilních osob s RS, je po 6 měsících (Sosnoff, Klaren et al. 2015).

Obrázek 7 - Systém GAITrite



Pramen: propagační materiály výrobce

3.2.3.2 Vyšetření časoprostorových parametrů na traedmill

Traedmill (běžecký pás) s tlakovými senzory (Zebris Traedmill, Zebric Medical) může také zaznamenat časoprostorové parametry chůze. Jeho výhodou je možnost zaznamenat tyto parametry na delší vzdálenost. Také umožňuje zaznamenat výchyly těžiště při chůzi a nastavit konkrétní rychlost chůze. Nevýhodou je „nepřirozenost“ chůze na páse, na kterou si musí pacienti zvyknout (Kalron, Dvir et al. 2013, Kalron, Dvir et al. 2014).

3.2.4 Vyšetření pomocí akcelerometru

Pro vyšetření časoprostorových parametrů chůze se mohou používat také přístroje založené na principu akcelerometru (Pau, Caggiari et al. 2016). Sensor je zpravidla umístěn na pase (nebo u komerčních systémů jako je např. Actigraph jako náramek na zápěstí nebo na dolní končetině (Moon, McGinnis et al. 2017)). Při tomto způsobu hodnocení chůze jsou časoprostorové parametry chůze vypočítány podle pohybu sensoru (Pau, Caggiari et al. 2016). Další možností je využít akcelerometry pro monitoraci habituální pohybové aktivity, tedy celkového denního množství pohybu (Motl, Sandroff et al. 2012). Vzhledem k snadné dostupnosti a nízké pořizovací ceně se pro monitoraci denní pohybové aktivity u neurologických pacientů využívají i komerčně dostupné akcelerometry (Sosnoff, Goldman et al. 2010). Celkový denní počet kroků významně koreluje se subjektivně vnímaným poškozením chůze a měření pomocí akcelerometru může tak sloužit nejen k monitoraci celkové pohybové aktivity, ale také ke sledování schopnosti chůze (Snook, Motl et al. 2009).

3.2.5 Vyšetření pomocí krokoměrů

Pro hodnocení schopnosti chůze nebo úrovně pohybové aktivity se také mohou využívat krokoměry na principu GPS (global position systém) nebo piezoelektrické, které hodnotí celkovou ušlou vzdálenost (Creange, Serre et al. 2007). Aby však bylo měření pomocí krokoměru spolehlivé, neměla by být rychlost chůze příliš nízká a kroky nepravidelné. Toto měření chůze tedy není příliš přesné u pacientů s vyšší disabilitou, kteří při chůzi používají jednostrannou nebo oboustrannou oporu (hole, chodítka), (Melanson, Knoll et al. 2004, Motl, McAuley et al. 2005, Creange, Serre et al. 2007).

Výhodou malých snímačů-akcelerometrů nebo krokoměrů je možnost jejich využití v domácím prostředí pacienta a možnost záznamu pohybu po delší dobu. Další výhodou

je jejich výrazně nižší pořizovací cena. Nevýhodou je možnost chyby algoritmu vypočítávajícího parametry chůze (Shanahan, Boonstra et al. 2018).

3.2.6 Měření energetické náročnosti chůze

Pro zhodnocení energetických nároků potřebných k chůzi se využívá měření spotřeby kyslíku pomocí přenosného přístroje, který má pacient při chůzi upevněn na těle, a který analyzuje jeho množství vdechovaného O₂ během chůze (měřeno v milimetrech O₂ na kilogram váhy na metr ml/kg/m) (Motl, Suh et al. 2012). Nárůst spotřeby kyslíku tak odpovídá zvýšení energetické náročnosti chůze vlivem patologického (neefektivního) provádění pohybu. Měření energetické náročnosti výrazně koreluje se subjektivně vnímanou obtížností chůze (Motl, Dlugonski et al. 2010). U osob s RS je energetická náročnost chůze (měřená spotřebou kyslíku) až 4krát vyšší než u zdravých kontrol a zvyšuje ji především spasticita dolních končetin (Olgiati, Jacquet et al. 1986, Olgiati, Burgunder et al. 1988).

3.3 Subjektivní hodnocení (Patient-Based Measures)

3.3.1 Multiple Sclerosis Walking Scale-12

Nejrozšířenějším nástrojem pro vyšetření poruch chůze u pacientů s RS je 12 položkový dotazník Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12) vytvořený odborníky na základě klinických zkušeností a rozhovory s pacienty, který hodnotí subjektivní dopad RS na chůzi. Každá z otázek je bodována na škále od 1 (bez omezení) po 5 (extrémně omezené). Celkové bodové skóre je pak přepočítáno od 0 do 100. Vyšší hodnota skóre je spojena s výraznějším vnímaným omezením chůze (Hobart, Riazi et al. 2003). Tento dotazník prokázal svou validitu u osob s RS s různou mírou neurologické disability (McGuigan and Hutchinson 2004).

Za minimální klinicky vnímanou změnu se u tohoto testu považuje změna o 4-6 bodů (doloženo změnou v testu chůze T25FW) (Hobart, Blight et al. 2013). Studie založená na subjektivním hodnocení pacienta nebo terapeuta pokládá za klinicky významnou změnu 10,4 - 11,4 bodů (Baert, Freeman et al. 2014). U klinicky stabilních pacientů se hodnota MSWS-12 výrazněji nemění. Ti, kteří se zhoršují, mají zpravidla nižší výchozí hodnotu MSWS-12 a častější frekvenci změn přesahující hodnotu minimální změny (Motl, Putzki et al. 2015). Hodnota 75 bodů je považována za cut-off skóre rozlišující

mezi pacienty s neurologickou disabilitou (EDSS 3.5-6.0), kteří trpí opakovanými pády (Nilsagard, Lundholm et al. 2009). Zvyšování skóre MSWS-12 je spojeno s poklesem rychlosti chůze (McGinnis, Mahadevan et al. 2017).

Obrázek 8 – Dotazník Multiple Sclerosis Walking Scale-12

ŠKÁLA K HODNOCENÍ CHŮZE U ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY (MSWS-12)
 • Tyto otázky se týkají **omezení Vaší chůze** kvůli roztroušené skleróze (RS) **během posledních dvou týdnů**.
 • U každého výroku prosím **zakroužkujte jedno číslo**, které nejlépe popisuje stupeň Vašeho omezení.
 • Odpovězte prosím na **všechny** otázky, i když se některé z nich zdají být podobné jiným nebo se Vám zdá, že se Vás netýkají.
 • Pokud nemůžete vůbec chodit, označte prosím toto políčko.
Jak moc v průběhu posledních 14 dnů RS...

Jak moc v průběhu posledních 14 dnů RS...	Vůbec ne	Trochu	Středně	Hodně	Velmi silně
1. Omezovala Vaši schopnost chodit?	1	2	3	4	5
2. Omezovala Vaši schopnost běžet?	1	2	3	4	5
3. Omezovala Vaši schopnost chodit nahoru a dolů po schodech?	1	2	3	4	5
4. Zvyšovala obtížnost stání při provádění činností?	1	2	3	4	5
5. Omezovala Vaši rovnováhu při stání nebo při chůzi?	1	2	3	4	5
6. Omezovala vzdálenost, kterou jste byl/-a schopen/schopna ujít?	1	2	3	4	5
7. Zvyšovala vynaložené úsilí potřebné k chůzi?	1	2	3	4	5
8. Vynucovala použití pomůcek při chůzi v místnosti (např. přidržování se nábytku, použití hůlky apod.)?	1	2	3	4	5
9. Vynucovala použití pomůcek při chůzi venku (např. použití hůlky, chodítka apod.)?	1	2	3	4	5
10. Zpomalovala Vaši chůzi?	1	2	3	4	5
11. Ovlivňovala plynulost Vaší chůze?	1	2	3	4	5
12. Způsobovala, že jste se musel/-a chůzi soustředit?	1	2	3	4	5

4. Poruchy chůze u osob s RS

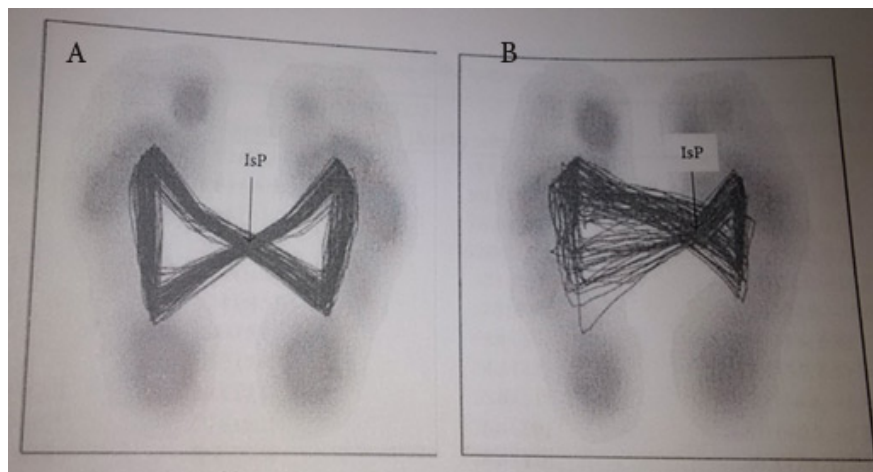
Literatura popisující průběh neléčené RS (přirozený průběh onemocnění bez léčby) uvádí, že více než třetina osob není po 20 letech od počátku onemocnění schopna chůze. Po 15 letech (median 15 let) musí většina neléčených pacientů používat při chůzi oporu (Weinshenker, Bass et al. 1989).

Patogeneze poruch chůze je ovlivněna mnoha symptomy RS, přičemž největší vliv mají poruchy čítí, poruchy rovnováhy, snížená svalová síla, spasticita a ataxie způsobená poruchami mozečku (Cameron and Wagner 2011).

Systematická metaanalýza z roku 2017, která analyzovala data ze 41 studií u 1837 pacientů s RS, popisuje u osob s RS oproti zdravým kontrolám významně sníženou rychlost chůze, sníženou kadenci, sníženou délku kroku (step length) i dvojkroku (stride length), prodlouženou fázi dvojí opory a zkrácení švihové fáze během krokového cyklu a rozšíření šířky kroku. Tyto patologie jsou přítomné při chůzi běžným tempem a při zrychlení chůze se ještě více zvyrazňují (Comber, Galvin et al. 2017). Prodloužená fáze dvojí opory a zkrácení švihové fáze krokového cyklu nejsou u RS ovlivněny rychlostí chůze (tj. jsou přítomné při rychlé i při pomalé chůzi) (Remelius, Jones et al. 2012).

V porovnání se zdravými kontrolami mají osoby s RS také zvýšené medio-laterální (Grobelny, Behrens et al. 2017) a anterio-posteriorní (Fritz, Newsome et al. 2015) výchylky těžiště v průběhu chůze (Kalron, Dvir et al. 2013).

Obrázek 9 - Tzv. motýlí diagram zobrazující pohyb projekce těžiště těla (Center of pressure) při chůzi



Pozn.: A) u zdravých kontrol, B) u osob s RS, IsP=projekce těžiště těla

Pramen: Kalron, Dvir et al. (2013)

U zdravých osob je průměrná rychlost maximální rychlé chůze ovlivněna hlavně věkem a méně pak výškou osoby. U osob s RS nebyl vliv výšky postavy zaznamenán. Rychlost chůze u osob s RS (stejně jako u zdravých kontrol) se lineárně snižuje s narůstajícím věkem. Tento pokles rychlosti je však výrazně strmější oproti zdravým kontrolám. K fyziologickému vlivu stárnutí na rychlost chůze se tak u osob s RS výrazně přidává negativní vliv tohoto chronického onemocnění (Grobelny, Behrens et al. 2017). Snížená rychlost chůze koreluje nejen s nárůstem neurologické disability v EDSS, ale také s mozkovou atrofií (Khaleeli, Ciccarelli et al. 2008).

4.1 Faktory ovlivňující rychlost chůze

Snížená rychlost chůze osob s RS je spojena se sníženou silou svalů dolních končetin. Konkrétně studie popisují snížení svalové síly flexorů (Thoumie and Mevellec 2002, Thoumie, Lamotte et al. 2005, Broekmans, Gijbels et al. 2013, Manago, Hebert et al. 2018) a extenzorů kolene (Kjorhede, Vissing et al. 2015), lýtkových svalů (Cameron and Wagner 2011, Manago, Hebert et al. 2018), abduktorů kyčelního kloubu (Manago, Hebert et al. 2018) a extenzorů kyčle (Fritz, Marasigan et al. 2015). Nedostatečná svalová síla lýtkových svalů zhoršuje propulzi, tedy schopnost odrazu v terminální stojné fázi (Kelleher, Spence et al. 2010, Perry and Burnfield 2010), a omezuje výkon v testech chůze více než spasticita lýtkových svalů (Wagner, Kremer et al. 2014).

Podobně snížená síla lýtkových svalů omezuje schopnost chůze také u osob po CMP (Nadeau, Gravel et al. 1999). Dalším faktorem omezujícím schopnost chůze je omezení rozsahu pohybu v kloubech dolních končetin vlivem spasticity nebo svalové kontraktury. Oba tyto symptomy (spasticita i svalová kontraktura jsou u osob s RS velmi časté). Nález spastických lýtkových svalů může být zaznamenán u více než poloviny osob s RS (Balantrapu, Sosnoff et al. 2014, Wagner, Kremer et al. 2014). Přítomnost spasticity vede ke zvýšení energetických nároků na chůzi (Olgiati, Burgunder et al. 1988). Pacienti se spasticitou mají sníženou rychlost, kadenci a délku kroku s prodlouženou fází dvojí opory a odlišnou kinematikou kloubů dolních končetin vlivem abnormálního zapojení svalů (Pau, Coghe et al. 2015). Ve skupině 156 pacientů s RS byla u více než poloviny pacientů s různou délkou trvání onemocnění nalezena kontraktura (tj. vazivové zkrácení svalu) nejméně jednoho kloubu. Nejčastěji se jednalo o kontraktury v oblasti hlezenního kloubu (u 43 %), následovány kontrakturami flexorů kyčle (28 %). U pacientů s pokročilejší formou RS byly kontraktury závažnější a naopak svalová síla nižší (Hoang, Gandevia et al. 2014).

Kromě slabosti svalů dolních končetin, omezuje chůzi a rovnováhu také oslabení svalů trupu (zejména flexorů) (Freund, Stetts et al. 2016, Manago, Hebert et al. 2018).

Poruchy chůze osob s RS mohou být také ovlivněny dekondíci. Snížená kondice je způsobena nedostatečnou pohybovou aktivitou a zpětně dále míru pohybové aktivity ještě více snižuje (Motl, McAuley et al. 2005). Dekondice způsobená nedostatečným pohybem se klinicky projevuje jako snížení aerobní kapacity (Motl and Goldman 2011) a snížení svalové síly (Kent-Braun, Ng et al. 1997). Již ve skupinách pacientů s mírným neurologickým postižením je přítomný sedavý životní styl, snížená kardiovaskulární zdatnost a svalové charakteristiky typické pro nedostatečné užívání (Tantucci, Massucci et al. 1996, Kent-Braun, Ng et al. 1997). Navíc u pacientů, kteří již mají přítomné patologické změny chůze, je energetická náročnost chůze významně zvýšená (Franceschini, Rampello et al. 2010), což pro ně může být v kombinaci se sníženou kondicí velmi limitující v pohybových aktivitách.

4.2 Patologické odchylky v krokovém cyklu u RS

Další významnou patologií chůze u osob s RS je asymetrie časoprostorových parametrů chůze. U pacientů s RS se vyskytuje větší variabilita délky kroku (Flegel, Knox et al. 2012, Kaipust, Huisinga et al. 2012, Socie and Sosnoff 2013), času trvání kroku (Sosnoff, Sandroff et al. 2012, Socie and Sosnoff 2013, Moon, Wajda et al. 2015) i variabilita rozsahu pohybu v jednotlivých kloubech dolních končetin (Crenshaw, Royer et al. 2006).

U osob s RS jsou pohyby kloubu dolních končetin během krokového cyklu a také biomechanické síly působící na dolní končetiny vlivem poruchy neurologického řízení pohybu patologicky změněné (Huisinga, Schmid et al. 2013). Již pacienti s minimálním neurologickým nálezem mají při chůzi omezený rozsah pohybu v kyčelním kloubu do extenze (v konečné stojné fázi). Naopak rozsah pohybu kyčle do flexe je během švihové fáze zvýšený (Benedetti, Piperno et al. 1999). S narůstající mírou neurologického poškození je pak rozsah pohybu kyčle omezován (Kelleher, Spence et al. 2010), zejména u pacientů, kteří trpí spasticitou (Pau, Coghe et al. 2015).

V průběhu časné stojné fáze bývá u osob s RS větší úhel flexe kolenního kloubu než u zdravých kontrol (Benedetti, Piperno et al. 1999, Kelleher, Spence et al. 2010, Huisinga, Schmid et al. 2013). U pacientů s EDSS > 2.0 je celkový rozsah pohybu kolenního kloubu v průběhu celého krokového cyklu snížený (Kelleher, Spence et al. 2010, Huisinga, Schmid et al. 2013). I ve skupině pacientů s RS se stejnou rychlostí chůze jako ve skupině zdravých kontrol je v průběhu švihové fáze kroku omezena flexe kolene a dorzální flexe hlezna, což vede k porušení hladkého průběhu švihové fáze kroku (toe clearance) a zvyšuje tak nebezpečí zakopnutí a pádu (zejména při chůzi v terénu). Tyto změny mohou být způsobeny mimo jiné spasticitou flexorů kolene (Kelleher, Spence et al. 2010, Pau, Coghe et al. 2015).

U hlezenního kloubu dochází také ke snížení celkového rozsahu pohybu (Benedetti, Piperno et al. 1999, Kelleher, Spence et al. 2010, Huisinga, Schmid et al. 2013, Nogueira, Teixeira et al. 2013, van der Linden, Scott et al. 2014), který se přítomností spasticity dále snižuje (Sinkjaer, Andersen et al. 1996, Kelleher, Spence et al. 2010, Pau, Coghe et al. 2015). V oblasti pánve dochází k většímu sešikmení pánve na protilehlé straně k více postižené dolní končetině (van der Linden, Scott et al. 2014),

které je spojeno s oslabením abduktorů kyčelního kloubu (Citaker, Guclu-Gunduz et al. 2013), což celkově vede k lateroflexi trupu při chůzi (Swinnen, Baeyens et al. 2014).

Při porovnání rozdílů v chůzi mezi pohlavími je možné zaznamenat u mužů s RS snížení plantární flexe hlezenního kloubu, a naopak zvýšení flexe kolenního a kyčelního kloubu. Naopak u časoprostorových parametrů chůze nebyl nalezen rozdíl, když byly hodnoty normalizovány (Pau, Corona et al. 2017).

Srovnání chůze u osob s relaps-remitentní RS (RR RS) a primárně progresivní RS ukazuje, že osoby s primárně progresivní RS (PP RS) mají horší výsledky ve většině časoprostorových parametrů. Při srovnání osob se stejnou střední mírou neurologické disability (EDSS 3,0-5,0), se skupinou osob s RR RS a PP RS se příliš neliší kromě symetrie trvání švihové fáze kroku a trvání celého krokového cyklu, které jsou u PP RS více narušené (Dujmovic, Radovanovic et al. 2017).

4.3 Vliv kognitivně-motorické interference na chůzi

U osob s RS se kromě motorického postižení také často vyskytují poruchy kognitivních funkcí. Z kognitivních funkcí je nejčastěji snížena rychlost zpracování informací /pracovní paměť, pozornost a narušená schopnost učení (Rosti-Otajarvi and Hamalainen 2014), přičemž celková úroveň intelektu zůstává intaktní (Macniven, Davis et al. 2008). V případě, že musí pacient s RS provádět motorickou i kognitivní aktivitu současně, dochází ke kognitivně-motorické interferenci (Learmonth, Pilutti et al. 2015, Wajda and Sosnoff 2015). Pokud tedy musí osoby s RS při chůzi souběžně vykonávat druhý kognitivní úkol (tzv. dual task) dochází u nich k významnému zpomalení rychlosti a zvýšení variability parametrů chůze (zde konkrétně swing time) a zároveň ke zhoršení výkonu v kognitivním testu (Hamilton, Rochester et al. 2009). Tato kognitivně motorická interference, která je popsána i u jiných neurodegenerativních onemocnění (Kelly, Eusterbrock et al. 2012, Plummer, Eskes et al. 2013), je přítomná již u osob ve fázi klinicky izolovaného symptomu (Kalron, Dvir et al. 2010). Kromě snížené rychlosti dochází při souběžném vykonávání kognitivního dual task také ke snížení kadence, zkrácení délky kroku a prodloužení doby strávené ve fázi dvojí opory (double support phase) (Monticone, Ambrosini et al. 2014, Motl, Sosnoff et al. 2014). Oproti zdravým kontrolám mají také 2-3krát zvýšenou variabilitu parametrů chůze (délka kroku, čas kroku, švihová fáze kroku) (Malcay, Grinberg et al. 2017). Zvýšená variabilita

parametrů chůze je přičítána zhoršené motorické kontrole (Hausdorff, Rios et al. 2001, Hausdorff 2005).

Vlivem zhoršené motorické kontroly trvá osobám s RS déle, pokud mají svou chůzi náhle zastavit, zejména v kognitivně rušivém prostředí (Roeing, Wajda et al. 2015, Roeing, Moon et al. 2017). Vlivem kognitivně rušivých podnětů bývá také narušena iniciace chůze (Wajda, Moon et al. 2015).

Kognitivně-motorická interference bývá vysvětlována několika různými teoriemi. Asi nejčastěji je zmiňována teorie omezené pozornosti (attentional capacity theory), kdy v důsledku souběhu více úkolů nemůže být všem věnována stejná kapacita pozornosti a výkon v jednom nebo obou úkolech se pak zhoršuje (Kahneman 1973, Woollacott and Shumway-Cook 2002). Podobně teorie hrdla láhve (bottleneck theory) popisuje omezenou schopnost zpracování informací v jednom okamžiku, tak může být věnována pozornost pouze jednomu úkolu a výkon v druhém klesá (Pashler 1994). Poslední teorie (self-awareness theory) pak předpokládá, že vědomě vždy upřednostníme výkon v jednom úkolu před druhým (Shumway-Cook, Woollacott et al. 1997).

Většina aktivit běžného denního života zahrnuje vykonávání dual task. V běžném životě musí osoby s RS při chůzi hovořit (kognitivní dual task) nebo například něco přenášet (motorický dual task). Vyšetření chůze s dual task může být tedy citlivější na případné změny vlivem terapie nebo progresu onemocnění než pouhé vyšetření samotné chůze (Wajda and Sosnoff 2015).

4.4 Poruchy chůze podle míry neurologické disability

S progredující mírou neurologické disability se rychlost chůze osob s RS snižuje (Nogueira, Dos Santos et al. 2013, Grobelny, Behrens et al. 2017). Na hodnocení schopnosti chůze je do značné míry založena škála kvantifikující míru neurologického postižení u osob s RS tzv. EDSS škála (Expanded Disability Status Scale), kterou zavedl do praxe J.F.Kurtzke v roce 1955 a rozšířil v roce 1983 (Kurtzke 1955, Kurtzke 1983). Tato škála převádí nález z neurologického vyšetření do 10 bodové škály. Hodnocení se zakládá na nálezu v 7 funkčních systémech (zrakový, kmenový, pyramidový, mozečkový, sensitivní, cerebrální systém a funkce sfinkterů). Celkové EDSS od stupně 0 (normální neurologický nález) až po stupeň 3,5 (střední disability) je dáno pouze součtem nálezu v jednotlivých funkčních systémech. Od stupně 4 je celkové

skóre ovlivněno mírou schopnosti samostatné chůze. Stupeň EDSS 4,0 znamená, že pacient je schopen samostatné chůze bez opory a zastavení ≥ 500 m. Stupeň EDSS 4,5 odpovídá chůzi samostatně bez opory a zastavení na vzdálenost ≥ 300 m. Pokud je pacient schopen samostatné chůze bez opory a zastavení na vzdálenost ≥ 200 m, je hodnocen stupněm EDSS 5,0, v případě, že ujde pouze ≥ 100 m tak se jedná o stupeň EDSS 5,5.

Užívá-li pacient při chůzi jednostrannou oporu a je schopen chůze ≥ 100 m bez zastávky nebo s krátkou zastávkou, je hodnocen stupněm EDSS 6,0. Nutnost bilaterální opory při chůzi a schopnost ujít ≥ 20 m s nebo bez zastavení je hodnocena stupněm EDSS 6,5. Pacient hodnocený stupněm EDSS 7,0 není schopen ujít 5 m a je odkázán na invalidní vozík. Stupně EDSS 7,5 – 9,5 jsou hodnoceny podle míry soběstačnosti, schopnosti užívat horní končetiny, polykat a komunikovat. Stupeň EDSS 10 je pak smrt v důsledku RS.

Obrázek 10 - Škála EDSS (Expanded Disability Status Scale)



Pramen: dostupné z <https://www.stark-mit-ms.at/edss-was-ist-das/>.

Již u pacientů ve fázi CIS je možné zaznamenat zhoršenou funkci dolních končetin. Konkrétně zvýšenou svalovou únavu, asymetrii momentu svalové síly mezi plantárními a dorzálními flexory a asymetrii délky kroku levou a pravou dolní končetinou, prodlouženou fází dvojí opory a rozšíření opěrné baze (Kalron, Achiron et al. 2011).

Také ve skupině pacientů s klinicky definitivní RS s minimální neurologickou disabilitou (EDSS 0–2, některé studie udávají jako minimální neurologickou disabilitu EDSS 0–3) se objevují patologické odchylky chůze. Pacienti chodí pomaleji, s kratší délkou kroku a prodlouženou fází dvojí opory (Benedetti, Piperno et al. 1999, Martin, Phillips et al. 2006, Sosnoff, Sandroff et al. 2012). Také u nich dochází k odlišnému zapojení svalů během krokového cyklu. Jedná se o prodlouženou aktivitu m. tibialis

anterior a předčasné zapojení m. gastrocnemius medialis během stojné fáze kroku. Během konce stojné fáze u nich dochází k nedostatečnému odrazu a omezené extenzi v kyčelním kloubu. Celkový rozsah pohybu kyčelního kloubu a kolenního kloubu do flexe a hlezenního kloubu do plantární flexe je zvýšený oproti zdravým kontrolám. Celkový rozsah pohybu v hlezenním kloubu je pak omezený. Zvýšený rozsah flexe kyčelního kloubu tak může být kompenzací nedostatečného pohybu hlezna (Benedetti, Piperno et al. 1999, Davies, Hoffman et al. 2016). Tyto odchylky v chůzi se pak u osob s vyšší neurologickou disabilitou dále prohlubují (Kelleher, Spence et al. 2010).

Studie zkoumající běh u skupiny pacientů s RS s mírným neurologickým deficitem (EDSS do 3,5) zaznamenala odlišnosti v mechanice běhu oproti zdravým kontrolám. Pacienti s RS byli schopni menšího zrychlení, při běhu měli širší opěrnou bazi, kratší kroky a větší asymetrii délky kroků. A ačkoli je běh definován jako pohyb bez přítomnosti fáze dvojí opory (na rozdíl od chůze), tak u osob s RS byla při běhu stále zachována fáze dvojí opory (5,54 % krokového cyklu u RS a 0,02 % u zdravých kontrol), (Kalron, Dvir et al. 2014).

I ve skupině pacientů s mírným neurologickým nálezem (EDSS ≤ 3.0), kteří neprodělali ataku onemocnění, bylo při kontrolním vyšetření po 12 měsících nalezeno zhoršení parametrů chůze (snížení rychlosti, zkrácení délky kroku, prodloužení fáze dvojí opory a změny pohybu kloubů během krokového cyklu) (Galea, Cofre Lizama et al. 2017).

U osob s mírným neurologickým deficitem je také možno zaznamenat odchylky v souhybech horní končetiny při chůzi. Osoby s RS chodí oproti zdravým kontrolám pomaleji s více flektovaným loketním kloubem a sníženým celkovým rozsahem pohybu v loketním kloubu (hybnost ramenního kloubu a zápěstí je beze změn) (Elsworth-Edelsten, Bonnefoy-Mazure et al. 2017).

Osoby s EDSS vyšším než 2,5 mají zvýšené energetické nároky na chůzi, které se s progresí neurologického nálezu dále zvyšují (Franceschini, Rampello et al. 2010).

Při srovnání pacientů s poškozením pyramidového systému, mozečku a poškozením senzitivního funkčního systému jsou nejvýraznější odchylky v chůzi u osob s poškozením pyramidového systému. U skupiny pacientů se senzorickým poškozením je naopak chůze relativně dobře zachována a je zaznamenána pouze vyšší kadence kroků (Thoumie, Lamotte et al. 2005), také je u nich oproti ostatním výrazně vyšší

asymetrie trvání kroku (Kalron and Givon 2016). Pacienti s porušením pyramidové dráhy mají sníženou rychlost chůze a prodlouženou fázi dvojí opory. U pacientů s mozečkovým poškozením je rozšířená opěrná báze (Martin, Phillips et al. 2006, Givon, Zeilig et al. 2009).

Studie sledující 35 osob s mírnou až střední disabilitou (EDSS 2–4) popisuje jako nejlepší prediktor výkonu ve funkčních testech chůze (T25FW a 2minutový test chůze) kombinaci maximální izokinetické síly flexorů a extenzorů kolene slabší dolní končetiny (Kjohlhede, Vissing et al. 2015). Studie porovnávající osoby s mírnou až střední mírou disability (EDSS 1,5 - 4) oproti osobám se střední a vyšší mírou disability (EDSS 4,5 – 6,5) ukazuje, že s narůstající mírou neurologické disability převažuje vliv svalové síly extenzorů kolenního kloubu (nad flexory kolene) na výkon ve funkčních testech chůze (Broekmans, Gijbels et al. 2013).

4.5 Poruchy rovnováhy při chůzi

Osoby s RS mají kromě porušené chůze také potíže udržet posturální kontrolu (Comber, Galvin et al. 2017), ta se významně zvyšuje s narůstající neurologickou disabilitou a dále zhoršuje při souběhu druhého kognitivního úkolu (dual task) (Boes, Sosnoff et al. 2012). Proto se u nich objevuje zvýšené riziko pádu. S klesající rychlostí chůze mají osoby s RS větší subjektivně vnímané poruchy rovnováhy. Ti, kteří trpí opakovanými pády, mají pak rychlost chůze významně nižší (Nogueira, Dos Santos et al. 2013). Nižší rychlost chůze (spolu se zvýšenou únavou) je přítomná u pacientů s RS s nedostatečnou pohybovou aktivitou, která je mimo jiné způsobena větším strachem z pádu (Kalron, Aloni et al. 2018). Rychlost běžné chůze je u osob s RS, které mají pády v anamnéze, je o 0.22 m/s nižší než u těch, kteří nepadají (McGinnis, Mahadevan et al. 2017).

Udává se, že až 56 % pacientů zažilo v posledních 3 měsících pád a z toho 37 % padá opakovaně. K většině pádů dochází uvnitř budov (Nilsagard, Gunn et al. 2015). K pádům dochází při mnoha typech aktivit, které zahrnují chůzi, otáčení nebo jinou změnu pozice. Častěji také dochází k pádům v odpoledních hodinách a při spěchu (Gunn, Creanor et al. 2014, Nilsagard, Westerdahl et al. 2016). Největší riziko pádu je u osob s EDSS 4,0 – 6,0 (Nilsagard, Gunn et al. 2015), přičemž větší riziko je u těch, kteří dosud nepoužívají pomůcky při chůzi (Coote, Finlayson et al. 2014). S narůstající mírou neurologické disability, spasticitou a sníženou propriocepcí se riziko pádu zvyšuje

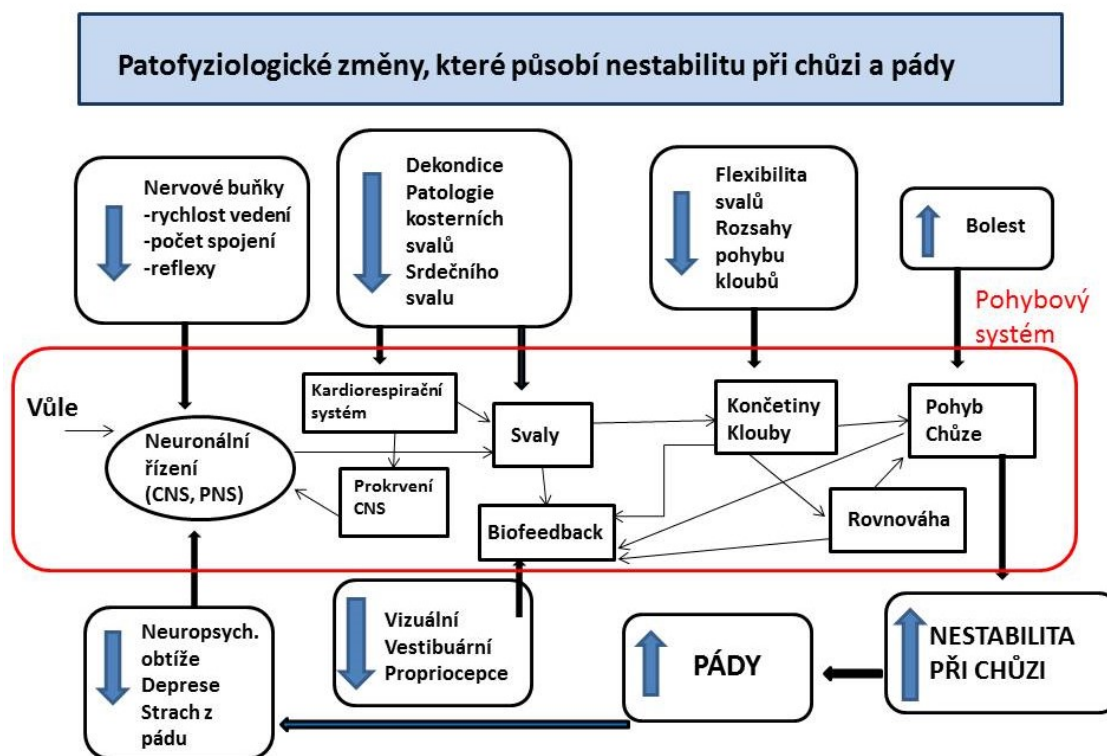
(Nilsagard, Lundholm et al. 2009). Nezdá se však, že by zhoršený výkon ve vytrvalostních testech chůze mohl sloužit jako prediktor dalšího nebezpečí pádu (Nilsagard, Westerdahl et al. 2016). Naopak se jako nejspolehlivější prediktor pádu ukazuje prostý dotaz na pády v anamnéze (Cameron, Thielman et al. 2013).

U pacientů s RS jsou popsány i během klidného stoje zvýšené výchyly těžiště, opožděná reakce na neočekávané vychýlení těžiště a snížený rozsah bezpečného naklonění (zhoršení výkonu v testu Limity Stability i v testu Functional Reach) (Cameron and Lord 2010, Comber, Sosnoff et al. 2018).

4.5.1 Variabilita parametrů chůze

Variabilita parametrů chůze (tedy fluktuace parametrů chůze mezi jednotlivými kroky), která se u pacientů s RS vyskytuje (Crenshaw, Royer et al. 2006, Flegel, Knox et al. 2012, Socie and Sosnoff 2013, Allali, Laidet et al. 2016), je považována za prediktor poruch chůze a rovnováhy u starších osob (Brach, Berlin et al. 2005, Hausdorff 2005, Brach, Studenski et al. 2007) stejně jako u pacientů s neurologickým onemocněním (Lord, Baker et al. 2011). Pacienti s RS s pády v anamnéze vykazovali větší variabilitu délky kroku, času trvání kroku a pomalejší rychlost chůze než pacienti, kteří nepadali (Allali, Laidet et al. 2016, Kalron 2017). Variabilita času trvání kroku (stride time variability) je považována u osob s mírným a středním neurologickým nálezem za lepší prediktor pádu než neurologická disabilita vyjádřená EDSS (Allali, Laidet et al. 2016, Allali, Laidet et al. 2016, Kalron 2017). Variabilita parametrů chůze bývá vyjádřena jako koeficient variace (coefficient of variation-CV) $\frac{\text{standart deviation}}{\text{mean}} \times 100$ pro délku kroku (step length) nebo čas trvání kroku (step time) (Hsieh, Sun et al. 2017).

Obrázek 11 – Patofyziologické změny mající vliv na variabilitu parametrů chůze



Pramen: (Hausdorff, Nelson et al. 2001).

4.5.2 Faktory ovlivňující poruchy rovnováhy

Udržení rovnováhy, ať již klidové (statické), proaktivní (příprava těla na plánovaný pohyb) nebo reaktivní (v reakci na nečekané výchylky těžiště) je složitou komplexní funkcí, která je ovlivněna komplexní interakcí mezi nervovým a muskuloskeletálním systémem (včetně nepoškozených aferentních vstupů do CNS) (Shumway-Cook and Woollacott 2007). U pacientů s RS se na poruchách rovnováhy tedy podílí kromě narušené funkce muskuloskeletálního systému (poruchy koordinace, snížená svalová síla, spasticita) do značné míry také poruchy sensitivity. Až 80 % pacientů trpí poškozením somatosensitivity (i když úplná ztráta citlivosti je vzácná) (Sanders and Arts 1986, Merchut and Gruener 1993). Konkrétně byla doložena snížená taktilní citlivost v oblasti planty (Kelleher, Spence et al. 2009), snížená taktilní a vibrační citlivost v oblasti paty u osob s RS s poruchami rovnováhy (Citaker, Gunduz et al. 2011) a snížená vibrační citlivost v oblasti prvního metatarzofalangeálního kloubu u osob s RS s poruchami chůze (Roeing, Wajda et al. 2016). Poruchy citlivosti bývají přítomné na obou dolních končetinách, často bez výraznějších stranových rozdílů (Citaker, Gunduz et al. 2011, Jamali, Sadeghi-Demneh et al. 2017). Nejčastěji bývá u

RS narušena propriocepce (66 %), poté taktilní (60 %) a vibrační cití (44 %). Všechny tyto poruchy cití jsou nezávislými prediktory poruch rovnováhy (Jamali, Sadeghi-Demneh et al. 2017). Posturální nestabilita se zhoršuje s omezením zraku a zmenšením opěrné baze. Již lehký dotek konečky prstů pevné opory pak pomáhá posturální stabilitě (Kanekar, Lee et al. 2013).

U pacientů, kteří mají poruchy propriocepce, se objevuje zvýšený moment svalové síly flexorů a extenzorů kolene, tedy jejich nadměrně zvýšené zapojení pro kompenzaci tohoto deficitu (Thoumie and Mevellec 2002, Boudarham, Hameau et al. 2016). Také dochází k výraznějšímu zapojení svalů hlezna (využití kotníkové balanční strategie) (Rusu, Neamtu et al. 2014, Boudarham, Hameau et al. 2016).

Ke zhoršení posturální stability a rychlosti chůze přispívá také asymetrie ve svalové síle dolních končetin (Chung, Remelius et al. 2008, Rudroff and Proessl 2018).

Potíže s rovnováhou (zvýšené posturální výchylky) se zvyšují při horkých teplotách (Mazumder, Murchison et al. 2014, Poh, Adams et al. 2017). U osob s RS se objevují zvýšené výchylky těžiště zejména v mediolaterálním směru (Spain, St George et al. 2012, Huisinga, Mancini et al. 2013, Morrison, Rynders et al. 2016, Roeing, Wajda et al. 2016), ale i anteriorně-posteriorním směru (Huisinga, Mancini et al. 2013, Fritz, Marasigan et al. 2015, Peebles, Reinholdt et al. 2016). Zvýšený rozsah pohybu trupu během chůze snižuje stabilitu (Spain, St George et al. 2012), příčinou může být oslabení trupových svalů zejména flexorů trupu (Freund, Stetts et al. 2016). Také u geriatrických pacientů jsou zvýšené posturální výchylky v mediolaterálním směru spojené s větším výskytem pádů (Piirtola and Era 2006). Tento zvýšený posturální deficit v mediolaterálním směru může být u pacientů s RS ohrožující vzhledem k nebezpečí zlomeniny kyčelní kosti při pádu do strany. Pacienti s RS jsou oproti zdravé populaci stejného věku až 4krát více ohroženi zlomeninou kyčelního kloubu (Bazelier, van Staa et al. 2011, Bazelier, Bentzen et al. 2012).

Zpomalení rychlosti chůze, kratší délka kroku, rozšířená opěrná baze a prodloužená fáze dvojí opory, které jsou přítomné již od časných stádií onemocnění, tak mohou být kompenzační strategií pro zlepšení rovnováhy a snížení rizika pádu (Kalron, Achiron et al. 2011, Kalron, Dvir et al. 2014, Peebles, Reinholdt et al. 2016). U pacientů s RS, kteří uvádí strach z pádu (nezávisle na tom, zda mají pády v anamnéze nebo ne) je výrazně

snížena rychlost chůze, kadence, délka kroku, rozšířena opěrná база a také větší variabilita parametrů chůze (Kalron and Allali 2017).

4.6 Další specifika poruch chůze u RS

4.6.1 Únava a chůze

Studie u 120 osob s RS zkoumající faktory, které přispívají k nižší průměrné rychlosti chůze u RS, popisuje, že rychlost chůze je možné z 58 % vysvětlit vlivem disability, subjektivně vnímanými poruchami rovnováhy a časem potřebným od naplánování pohybu k jeho realizaci. Naopak únava, úroveň pohybové aktivity, věk, pády v anamnéze a kognitivní obtíže s rychlostí chůze nekorelovaly (Nogueira, Dos Santos et al. 2013). Oproti tomuto jiné menší studie souvislost únavy a rychlosti chůze potvrzují (Huisinga, Filipi et al. 2011, Sacco, Bussman et al. 2011). Studie u 124 pacientů prokázala, že pacienti s RS se zvýšenou subjektivně vnímanou únavou (podle cut-off hodnoty 38 bodů z dotazníku MFIS) mají výrazně kratší délku kroku s prodlouženou fází dvojí opory než pacienti s nižší subjektivně vnímanou únavou (Kalron 2015). Korelace jednotlivých parametrů chůze s únavou však nejsou příliš silné. S vnímanou únavou pak lépe koreluje dotazník subjektivního hodnocení poruch chůze (Kalron 2016). Neprokázalo se však přímé spojení subjektivně vnímané únavy s energetickou náročností chůze, což může být vysvětleno skutečností, že subjektivně vnímaná únava je multifaktoriální fenomén (Franceschini, Rampello et al. 2010).

Při hodnocení variability parametrů chůze během jednoho dne i porovnání mezi různými dny byl nalezen subjektivně vnímaný rozdíl ve vnímání únavy, kterému však neodpovídala významná změna pohybu v kloubech (Crenshaw, Royer et al. 2006). Studie hodnotící u 14 osob s RS změny časoprostorových parametrů chůze ve vztahu k únavě během jednoho dne zaznamenala mírné zvýšení subjektivně vnímané únavy, kterému však neodpovídalo zhoršení parametrů chůze. Naopak bylo nalezeno mírné, ale klinicky nevýznamné zlepšení výkonu v rychlosti chůze a konzistentní hodnoty v délce kroku, kadenci a délce trvání fáze dvojí opory při porovnání výkonu ráno a odpoledne (Morris, Cantwell et al. 2002).

4.6.2 Změny struktury kosterních svalů

Svalová slabost způsobená poškozením pyramidové dráhy nebo také celkovou sníženou kondicí vede ke snížené rychlosti chůze, snížené výdrži při chůzi (zhoršení výkonu ve vytrvalostních testech) a zvýšené energetické náročnosti chůze (Thoumie, Lamotte et al. 2005).

Zhoršená svalová funkce je u osob s RS ovlivněna i odlišnou strukturou svalu. Pomocí biopsie m. tibialis anterior bylo zjištěno nižší zastoupení vláken typu I, která byla také menší a s nižším obsahem svalových enzymů (Kent-Braun, Ng et al. 1997). Svalová vlákna typu I (tedy pomalá červená vlákna) mají díky hojnějšímu zastoupení kapilár aerobní metabolismus energie a slouží tak k dlouhému výkonu o nižší intenzitě (Dylevský 2009). Zdá se tedy, že svalová vlákna osob s RS jsou menší a více používají anaerobní přísun energie. To zvyšuje svalovou únavnost (Kent-Braun, Ng et al. 1997). Nižší zastoupení svalových vláken typu I a vyšší zastoupení vláken typu II b (rychlá bílá vlákna) u osob s RS odpovídá nálezům u osob s chronickým hemiplegickým postižením (Jakobsson, Edstrom et al. 1991) nebo traumatickým poraněním míchy, u kterých je však nález změn ve složení svalových vláken závažnější (Martin, Stein et al. 1992). Mnohé studie popisují i svalovou atrofii u osob s RS (Kent-Braun, Sharma et al. 1994, Sharma, Kent-Braun et al. 1995, Kent-Braun, Ng et al. 1997). Tato svalová atrofie (zmenšení svalových vláken o 25-36 % (Kent-Braun, Ng et al. 1997)) je přibližně dvojnásobná, než k jaké dochází u zdravých osob po 6 týdnech, kdy není končetina zatěžována (došlo ke snížení průměru vláken typu I a II o 12-15 %) (Hather, Adams et al. 1992). Snížení oxidativní enzymatické aktivity svalů osob s RS se blíží změnám pozorovaným u kompletního přerušení míchy, což je zajímavé vzhledem k faktu, že osoby s RS jsou schopné chůze (Kent-Braun, Ng et al. 1997).

4.6.3. Termosenzitivita

Pro osoby s RS je také často typické zhoršení symptomů během zvýšení tělesné teploty (vlivem zvýšení tělesné teploty v horkém prostředí, vlivem pohybové aktivity nebo při horečce). Tímto přechodným zhoršováním symptomů vlivem intolerance tepla trpí asi 60 - 80 % osob s RS (Davies, Hoffman et al. 2016). Tento tzv. Uhthoffův fenomén byl popsán již koncem 19. století německým oftalmologem Wilhelmem Uhthoffem. Původně byl tento fenomén popisován jako dočasné zhoršení zraku vlivem zvýšení tělesné teploty u osob po prodělané optické neuritidě. Dočasné zhoršení se však může

týkat i ostatních symptomů RS. Tyto potíže jsou způsobeny narušenou schopností demyelinizovaných axonů přenést akční potenciál (Stutzer and Kesselring 2008). Vlivem zvýšené teploty se schopnost vést akční potenciál v demyelinizovaných vláknech zpomaluje nebo může dojít až k bloádě přenosu (Davies, Hoffman et al. 2016).

Zdá se také, že u osob s RS dochází k významnějšímu nárůstu tělesné teploty než u zdravých osob (Romberg, Ikonen et al. 2012). Některé studie spekulují, že se může jednat o poruchu autonomního nervového systému narušující ochlazování těla pocením (Allen, Huang et al. 2017).

Po zvýšení tělesné teploty dochází k významnému zhoršení výkonu v testu chůze T25FW (snížení rychlosti) i k omezení další funkční mobility, jako je vstávání ze židle nebo snížení funkčního dosahu (Romberg, Ikonen et al. 2012). Také dochází k horšímu výkonu v kognitivním testu PASAT (Hamalainen, Ikonen et al. 2012).

4.7 Subjektivní hodnocení poruch chůze

S postupující progresí onemocnění se musí pacient vyrovnávat se zármutkem nad ztrátou aktivit, které zhoršující se hybností již nemůže vykonávat (Finlayson and van Denend 2003). Sami pacienti s RS nezávisle na délce trvání onemocnění hodnotí udržení hybnosti, konkrétně chůze, jako jednu z nejvyšších priorit nezávisle na poruše hybnosti a délce onemocnění (Finlayson 2004, Heesen, Bohm et al. 2008, Sutliff 2010). Více než 70 % pacientů uvádí, že má významné potíže s pohyblivostí.

Z toho 57 % pacientů si stěžuje na každodenní potíže: nejčastěji na slabost dolních končetin (81 %), únavu (73 %), potíže s rovnováhou a koordinací (67 %), pomalejší provádění pohybu (59 %), parestezie dolních končetin (54 %) a zakopávání o špičku - drop foot (41 %) (van Asch 2011).

Kvalitativní studie popisující zkušenost ztráty mobility u skupiny 27 starších osob s RS podrobně zmiňuje témata, která zkušenost ztráty chůze provázejí. Pacienti se v první řadě musí vyrovnat s projevy onemocnění RS jako takovými. Mezi ně patří obtěžující tělesné symptomy omezující pohyblivost (jako jsou bolesti, parestezie a dysestezie, slabost popisovaná jako „pocit těžkých končetin“) dále nepředvídatelnost obtíží a rozpor mezi zamýšlenými aktivitami a skutečnými tělesnými možnostmi. Schopnost

mobility je ovlivněna možnostmi (a ochotou pacientů) využívat kompenzační pomůcky, podporou blízkých pacienta a dále množstvím bariér v domácím prostředí pacienta a jeho okolí. Používání kompenzačních pomůcek při chůzi (nebo jako kompenzace ztráty chůze) bývá pacienty zpočátku vnímáno jako prohra nad nemocí a nebývá přijímáno snadno. Přes počáteční odpor k pomůckám však následně uživatelé pomůcek oceňují výrazné rozšíření mobility a možnost navštěvovat i vzdálenější místa (Finlayson and van Denend 2003).

Obrázek 12 - Grafické znázornění témat objevujících se v souvislosti se ztrátou pohyblivosti



Pramen: Finlayson (2003).

4.8 Vztah poruch chůze a dalších aktivit

Poruchy chůze a hybnosti významně přispívají ke snížení kvality života u osob s RS (Zwibel 2009, Coleman, Sidovar et al. 2013, Cohen, Krishnan et al. 2014). Narušená schopnost chůze má negativní vliv na provádění mnoha aktivit a celkovou nezávislost osob s RS. Rychlost chůze a délka kroku se ukázaly jako významný prediktor závislosti v běžných denních aktivitách (ADL) (Paltamaa, Sarasoja et al. 2007). Rychlost chůze je také spolu s vytrvalostí určující pro schopnost mobility mimo domácí prostředí (Lamprecht and Lamprecht 2018). Zpomalování maximální rychlosti chůze (měřeno testem krátké rychlé chůze) je spojeno s postupným omezením schopnosti zvládat běžné denní aktivity - viz Tabulka č. 2. Předpokládá se, že více než 50% osob s RS trpí

omezením ADL aktivit a nejméně třetina z nich je omezena ve svých sociálních aktivitách (Rodriguez, Siva et al. 1994, LaRocca 2011).

Pomalá chůze vyžaduje více svalové síly a je náročnější na rovnováhu oproti rychlé chůzi (za nejvíce efektivní je považovaná chůze rychlostí 120 kroků za minutu). Čím je chůze pomalejší, tím více stoupá její energetická náročnost (Motl, Sandroff et al. 2012, Lamprecht and Lamprecht 2018).

Tabulka 2 - Vztah rychlosti chůze a omezení ADL aktivit u osob s RS

Rychlost chůze (měřeno testem krátké maximálně rychlé chůze)	Omezení ADL aktivit
1,52 – 1,27 m/sec	Omezení některých instrumentálních ADL (např. třetina osob má potíže s přípravou jídla), pobírání některých sociálních dávek, většina osob s RS je však funkčně nezávislá a udrží si práceschopnost (Goldman, Motl et al. 2013)
1 m/sec	Rychlost nutná k bezpečnému překonání křižovatky na zelenou (Lamprecht and Lamprecht 2018)
1,27 – 0,95 m/sec	Omezení práceschopnosti, potřeba asistence při instrumentálních ADL, omezení chůze mimo domov – při chůzi venku nutná opora o hůl (Goldman, Motl et al. 2013)
0,95 m/sec a méně	Trvalá invalidita (spojená s pobíráním invalidního důchodu a dalších sociálních dávek), výrazné narušení práceschopnosti, neschopnost provádět instrumentální ADL, chůze s chodítkem (Goldman, Motl et al. 2013)
0,35 m/sec a méně	Omezení soběstačnosti v personálních ADL (např. sycení, oblékání, péče o hygienu, používání WC, přesuny) (Kierkegaard, Einarsson et al. 2012)
0,27 m/sec a méně	Při této rychlosti je chůze pro pacienty s neurologickým onemocněním příliš náročná (časově i energeticky) a kvůli své snížené svalové síle a vytrvalosti volí pro přesuny často raději invalidní vozík (Lamprecht and Lamprecht 2018)

Pozn.: Instrumentální ADL jsou činnosti zahrnující širší soběstačnost (např. péče o domácnost, používání telefonu, příprava pokrmů, nakupování, schopnost nakládat s penězi, přeprava mimo domov).

Pramen: vlastní zpracování.

Pouze 27 % pacientů se nevyhýbá ADL aktivitám kvůli svým omezením chůze. Jako aktivitu, která je nejčastěji limitovaná rychlostí chůze, uvádějí pacienti chůzi na nákup do nejbližšího obchodu a domácí úklid (Yildiz 2012). Stejně tak švédská studie uvádí jako nejčastěji omezenou aktivitu úklid v domácnosti a pohyb mimo domov (Einarsson, Gottberg et al. 2006).

Studie, provedená u skupiny 156 pacientů s různou mírou neurologické disability hodnotící průměrnou rychlost ve vztahu k funkční mobilitě, zaznamenala jako hraniční (cut off) hodnotu pro neomezenou mobilitu v interiéru a exteriéru po různých površích rychlost chůze 1,16-1,23 m/sec. Pacienti schopní samostatné chůze v domácím prostředí mají ale potíže při pohybu mimo domov (např. v obchodě), za cut off hodnotu je považováno 0,74 - 0,79 m/sec (Kempen, de Groot et al. 2011). Podobné rozdělení do funkčních kategorií podle rychlosti chůze se využívá u pacientů po CMP jako prediktor soběstačnosti. Pro neomezenou schopnost chůze mimo domov je považována za potřebnou rychlost běžné chůze vyšší než 0,8 m/sec. Omezená schopnost mobility mimo domov odpovídá rychlosti chůze mezi 0,8 - 0,4 m/sec. Pacienti chodící pomaleji než 0,4 m/sec jsou schopni pouze chůze v domácím prostředí (Perry, Garrett et al. 1995, Schmid, Duncan et al. 2007).

Potíže s chůzí kromě ADL aktivit omezují socioekonomický status pacientů. Až 50 % pacientů s RS, kteří mají problémy s chůzí, muselo vlivem těchto potíží zvýšit své denní výdaje (ať již se jednalo o menší 18 % nebo vyšší 32 % zvýšení výdajů) (LaRocca 2011).

Studie, která hodnotila náklady na komplexní péči pacientů s RS s různou mírou neurologického deficitu, popisuje u osob s RS se středním omezením chůze (EDSS 4,0–4,5) nárůst celkových nákladů 3,8krát, a u pacientů s EDSS 6,5 stoupají náklady na péči 7,4krát oproti pacientům s minimální disabilitou (EDSS 1). Náklady spojené s poruchami chůze jsou průměrně vyšší než u jiných symptomů RS (Zwibel 2009). Kromě nákladů na léčebnou péči u pacientů také stoupají náklady na sociální péči, protože poruchy chůze limitují u osob s RS průčeschnost. Studie vycházející z dat severoamerického registru pacientů s RS NARCOMS popisuje, jak se se zhoršováním symptomů RS zvyšuje riziko nezaměstnanosti, přičemž právě potíže s chůzí a narušená funkce ruky jsou významně spojeny s vyšším rizikem nezaměstnanosti (Julian, Vella et al. 2008). Také další studie zkoumající vliv chůze na průčeschnost popisují významný vliv chůze na udržení průčeschnosti (Honarmand, Akbar et al. 2011, LaRocca 2011, Goldman, Motl et al. 2013, Frndak, Irwin et al. 2015, Benedict, Drake et al. 2016).

4.8.1 Chůze během dne

Poruchy chůze také vedou k celkovému snížení úrovně pohybové aktivity u pacientů s RS (Motl, McAuley et al. 2005). Studie hodnotící průměrný denní počet kroků zjistila u pacientů s RS 5 – 6 000 kroků denně (Dlugonski, Pilutti et al. 2013), přičemž u pacientů s vyšší mírou disability denní počet kroků výrazně klesá. U pacientů se střední a vyšší mírou disability (EDSS 4,5 – 6,5) průměrný denní počet kroků klesá na 3 000 kroků (Gijbels, Alders et al. 2010). Většina kroků vykonaných přes den je v nízké intenzitě (22 % celkového monitorovaného času) a pouze 1 % je ve střední intenzitě chůze (zbylých 77 % času bez aktivity). Jedná se především o krátké úseky chůze (méně než 10 minut nepřerušené chůze u osob s mírnou disabilitou, méně než 6 minut u osob se střední disabilitou) (Neven, Vanderstraeten et al. 2016). V běžném životě je rychlost chůze významně pomalejší než při podrobném laboratorním vyšetření (Storm, Nair et al. 2018).

5. Poruchy chůze u RS a možnosti jejich farmakologického ovlivnění

Farmakologická terapie RS zahrnuje léčbu akutní ataky, imunomodulační léčbu (tzv. biologickou léčbu, DMD – disease modifying drugs) a symptomatickou léčbu. Léčba akutní ataky (relapsu) spočívá v podávání kortikosteroidů (metylprednison 500–1000 mg denně po 3–5 dní). Díky kortikosteroidům dochází k opětovnému omezení průchodnosti hematoencefalické bariéry, snížení otoku a tlumení projevů zánětu (Kubala Havrdová, Zápotocká et al. 2013).

5.1 Biologická léčba

Biologická léčba pomocí DMD prokázala v klinických studiích efekt na snížení počtu relapsů, redukci nových T2 a gadolinium enhancujících lézí a zpomalení klinické progresy u osob s RR RS (Wingerchuk 2008). Zdá se také, že může pomoci oddálit konverzi CIS do klinicky definitivní RR RS. Mezi imunomodulační léky patří interferon beta, glatimer acetát, teriflunomid, dimethyl fumarát, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab a cladribine (Kubala Havrdová, Zápotocká et al. 2013, Horáková 2017). Biologická léčba, zejména nově zaváděné léky, přináší lékařům širší terapeutické možnosti. Ideálním cílem je pak úplná stabilizace nemoci tedy tzv. disease free concept, bez klinické aktivity onemocnění a bez progresy na MR (Kubala Havrdová, Zápotocká et al. 2013). Díky moderní biologické léčbě by tedy mělo dojít také k zastavení progresy poruch chůze.

5.2 Symptomatická léčba

Symptomatická léčba je zaměřena na redukci nepříjemných symptomů RS jako jsou spasticita, bolesti, deprese, urologické obtíže a další. Z hlediska poruch chůze má negativní vliv především spasticita a svalová slabost. Ačkoli pro zlepšení mobility zůstává nejdůležitější fyzický trénink, pro zlepšení chůze může také pomoci 4-aminopyridin (Beer, Khan et al. 2012). Kromě 4-aminopyridinu, který jako blokátor draslíkových kanálů pomáhá zlepšovat vedení demyelinizovaným nervovým vláknem, mohou pomoci také antispastické léky (Baclofen, Sirdalud, kanabinoidy) (Behm and Morgan 2018).

Fampridine (4-aminopyrine) je jediný schválený lék pro symptomatickou terapii poruch chůze. Studie s orálně podávaným fampridinem s prodlouženou dobou uvolňování prokázaly zvýšení rychlosti chůze (v testu T25FW) u pacientů s RS, kteří jsou považováni za odpovídající na léčbu (responders). Jako odpovídající na léčbu jsou definováni ti, kteří měli nejméně u tří ze čtyř studijních návštěv vyšší rychlost chůze v testu T25FW než u některé z prvních pěti návštěv během fáze studie bez léčby (off-drug) (Goodman, Brown et al. 2009).

Podobně i většina pozdějších studií hodnotí, zda pacienti odpovídají na léčbu podle výkonu v testu T25FW během prvních 2 týdnů léčby. Tento pak porovnávají s nejrychlejší rychlostí chůze bez léčby (Lecat, Decavel et al. 2017). Klinická relevance zvýšené rychlosti chůze během prvních 2 týdnů léčby fampridinem byla potvrzena ze strany pacientů prostřednictvím dotazníku MSWS-12. Toto zlepšení rychlosti chůze je nezávislé na demografických faktorech nebo klinických projevech a typu RS (Goodman, Brown et al. 2014). Kromě zvýšení rychlosti chůze prokázala studie, která využívala data z akcelerometrů, celkové zvýšení pohybové aktivity v běžném životě (Zorner, Filli et al. 2016). Placebem kontrolovaná studie MOBILE prokázala také zlepšení funkční mobility a funkční rovnováhy (hodnocené testem TUG a Berg Balance Scale) (Hupperts, Lycke et al. 2016). Ve větší studii ENHANCE na skupině 636 pacientů s RS došlo k signifikantnímu zlepšení pouze v testu TUG a zlepšení v Berg Balance Scale bylo pouze nesignifikantní (Hobart, Ziemssen et al. 2019). Některé studie zaznamenaly také zlepšení vytrvalosti hodnocené výkonem v 6minutovém testu chůze (Zorner, Filli et al. 2016, Filli, Zorner et al. 2017). Při využití 3D analýzy pohybu bylo u pacientů odpovídajících na léčbu fampridinem zaznamenáno zvýšení rozsahu pohybu v kolenním kloubu (Zorner, Filli et al. 2016). Metaanalýza na základě 18 klinických studií shrnuje, že léčba pomocí fampridinu je v krátkodobém horizontu efektivní pro zvýšení rychlosti chůze u 21–74 % pacientů s RS, přičemž míra zvýšení rychlosti se liší od 11 po 34 %. Z dlouhodobého hlediska se zdá, že efektivita léku klesá (Lecat, Decavel et al. 2017), což může být způsobeno progresivním charakterem onemocnění. Většina pacientů v klinických studiích (75 %) dosáhla zvýšení rychlosti chůze nejméně o 10 %, ale výkony v testech chůze se během studijních návštěv lišily přibližně o 24 % (Lecat, Decavel et al. 2017). Míra zlepšení tak mnohdy nedosahuje 20 %, které je považováno za klinicky významné (Hobart, Blight et al. 2013), navíc je omezeno pouze na pacienty odpovídající na léčbu (Behm and Morgan 2018).

Studií hodnotící možnosti léčby kanabinoidy pro zvýšení rychlosti chůze je pouze pár (metaanalýza z roku 2018 zmiňuje pouze 4) a jejich výsledky nejsou jednotné. Efekt baclofenu pro rychlost chůze hodnotila pouze 1 malá studie a nebyl nalezen signifikantní rozdíl v běžné rychlosti chůze na treadmillu. Zdá se tedy, že u většiny pacientů s RS baclofen pomáhá spíše ke zmírnění bolestivých svalových spasmů a pouze u některých jednotlivců došlo ke zvýšení rychlosti chůze (Orsnes, Sorensen et al. 2000). Je možné, že studie, která by hodnotila energetickou náročnost chůze při terapii baclofenem, by mohla zaznamenat výraznější zlepšení (Behm and Morgan 2018).

6. Poruchy chůze u RS a možnosti rehabilitace

Poruchy hybnosti/pohyblivosti (mobility) jsou podle nové Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví (MKF) používané v rámci komplexního rehabilitačního vyšetření (ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health) přesně definovány. Pohyblivost (mobilita) jsou pohyby při změně polohy těla nebo místa nebo přemísťováním z jednoho místa na jiné pomocí nošení, pohybování nebo manipulace s objekty, chůzí, během nebo šplháním nebo jinými formami přepravy. Chůze je pak definována jako „pohyb po povrchu na nohou, krok za krokem, tak že jedna noha je vždy na podlaze, jako při procházce, loudání se, kráčení vpřed, zpět nebo do strany.“ Tato definice aktivity zahrnuje chůzi na krátké a dlouhé vzdálenosti, chůzi po různém povrchu a přes překážky (Pfeiffer and Švestková 2007). Tato nová klasifikace MKF poskytuje lékařům, rehabilitačním pracovníkům a vědcům jednotný a standardizovaný jazyk k popisu zdraví a zdravotních problémů. Spíše, než pacienta jako osobu hodnotí konkrétní situace, v nichž má problémy, které nemůže optimálně zvládat. Popisuje tak pomocí číselných kódů vliv poškození tělesných struktur a funkcí, faktorů prostředí a osobnosti na schopnost participace (zapojení do konkrétní aktivity) (Švestková and Hoskovcová 2010). Rehabilitace je pak definována jako „problem solving proces“, tedy proces, který je orientován na odstranění obtíží pacienta pomocí terapeutických intervencí a edukace. Cílem je snížení disability pacienta a zvýšení jeho možností participace (Beer, Khan et al. 2012).

Pro efektivní zvládání chůze mimo domov, která je jedním z nejdůležitějších cílů neurologických pacientů, je nezbytným předpokladem chůze o rychlosti 1,1 m/sec (Perry, Garrett et al. 1995), dále schopnost ujít vzdálenost 500 m, schopnost rotace hlavy při chůzi, schopnost chůze po schodech a překonávání překážek (Lamprecht and Lamprecht 2018).

6.1 Vliv rehabilitačních programů pro ovlivnění chůze

Většina rehabilitačních intervencí pro osoby s RS se zaměřuje mimo jiné právě na ovlivnění chůze. Metaanalýza shrnuje, že cvičební programy mají v součtu malý, ale pozitivní vliv na chůzi u osob s RS. Cvičební programy, které jsou supervidované terapeutem, mají významnější efekt než domácí cvičební programy, s délkou

trvání <3 měsíce (Snook and Motl 2009). Výraznější funkční zlepšení chůze však můžeme očekávat pouze po intenzivnějším tréninku.

Izraelská studie realizovaná v rehabilitačním centru Sheba Medical Centre sledovala efekt 3týdenního pobytového rehabilitačního programu u osob s RS, který zahrnoval: A) individuální fyzioterapii 5krát týdně po 45 min zaměřenou na zvýšení svalové síly, rovnováhy, trénink chůze a zlepšení funkčních aktivit, B) aerobní trénink na rotopedu (3krát týdně, 45 minut, střední intenzitou), C) cvičení v bazénu zaměřené na zlepšení mobility trupu a končetin (2krát týdně, 45 minut). Při hodnocení výsledků funkčních testů chůze u více než 300 pacientů s RS bylo zaznamenáno zlepšení výkonu rychlosti v krátkých testech chůze (rychlost chůze na 10 a 20 m), dynamické stability testem TUG a zvýšení vytrvalosti chůze hodnocené 2minutovým testem chůze. Významnější zlepšení bylo v podskupině osob s RS, které mají výraznější omezení chůze, tedy skupina s EDSS $\geq 5,0$ (Kalron, Nitzani et al. 2015).

Také ambulantní rehabilitační programy mohou ovlivnit schopnost chůze. Po 10týdenním ambulantním cvičení (1 h týdně) kombinujícím aerobní a posilovací cvičení, které vedl fyzioterapeut nebo proškolený fitness trenér, došlo ke zlepšení vytrvalosti v 6minutovém testu chůze (Garrett, Hogan et al. 2013). Zlepšení oproti baseline hodnotám bylo patrné i po 12 týdnech po skončení cvičení, i když se postupně snižovalo (Garrett, Hogan et al. 2013). Studie, která hodnotila efekt 10 týdenního ambulantního rehabilitačního programu u osob s EDSS ≥ 6 prokázala na více než 80 osobách s RS pozitivní vliv individuální i skupinově vedené fyzioterapie pro zlepšení rovnováhy (hodnocené Berg Balance Scale) i zlepšení výkonu v 6 minutovém testu chůze (které však nebylo pro velkou variabilitu signifikantní) (Hogan, Kehoe et al. 2014). Z hlediska konkrétního fyzioterapeutického přístupu se zdá, že srovnatelný efekt pro zlepšení chůze mají facilitační přístupy stejně jako úkolově orientované programy (Lord, Wade et al. 1998).

6.2 Cílený trénink chůze

Chůze je základní geneticky daný pohybový vzor, který může být vyvolán i u osob s těžkým postižením (např. s využitím odlehčení váhy těla) snáze než třeba přesuny na židli nebo vozík. Cílený trénink chůze se využívá v neurorehabilitaci jako funkční trénink porušené funkce a zároveň může sloužit jako aerobní trénink pro zvýšení

kondice (Benedetti, Gasparroni et al. 2009). Pro trénink chůze je možné využívat různé přístupy.

6.2.1 Trénink chůze na páse

Doporučuje se začít trénovat chůzi na páse (ideálně s odlehčením tělesné váhy) pomalou rychlostí a se zlepšováním pacienta pak rychlost chůze progresivně zvyšovat. Postupně je vhodné při chůzi na páse přidat trénink tzv. dual task (dvojích úkolů - např. chůze spojená s mluvením, otočením hlavy nebo přenášením předmětů). Důležité je dopřát pacientovi vlastní prožitek pohybu a využívat spíše prvky implicitního učení (bez jasných verbálních instrukcí). Trénink chůze na páse může být efektivním nástrojem ke zlepšení rychlosti a vytrvalosti chůze, samotný však pro obnovení schopnosti chůze nestačí a je potřeba ho zkombinovat s chůzí za různých podmínek (různé povrchy, různé situace apod.) (Lamprecht and Lamprecht 2018). Studie, která hodnotila efekt tréninku (8 týdnů, 3krát týdně, po 30 minut, TF 40-75 % max HR) u osob s mírnou až střední disabilitou (EDSS 1,0 – 4,0), popisuje pozitivní efekt na zvýšení rychlosti v 10metrovém testu chůze, zlepšení výkonu ve 2minutovém testu chůze, snížení únavy a zlepšení rovnováhy v Berg Balance Scale (Ahmadi, Arastoo et al. 2010). Avšak již po 4 týdnech tréninku (4 týdny, 3krát týdně, 30 minut, TF 55-85 % max HR) došlo u skupiny pacientů se střední a vyšší mírou neurologické disability ke zvýšení rychlosti běžné chůze, snížení její energetické náročnosti, zlepšení výkonu v testu vytrvalosti (van den Berg, Dawes et al. 2006, Newman, Dawes et al. 2007). Z časoprostorových parametrů chůze došlo ke zkrácení stojné fáze na více oslabené DK a prodloužení délky kroku (Newman, Dawes et al. 2007).

6.2.2 Trénink chůze s odlehčením váhy těla/využití robotiky

U pacientů s těžkým neurologickým postižením (EDSS 6,0 – 7,5) je možné pro zlepšení chůze využít v některých rehabilitačních zařízeních dostupný trénink chůze na páse s odlehčením váhy těla nebo dokonce trénink chůze s využitím robotického přístroje (Swinnen, Beckwee et al. 2012). Trénink chůze na páse s odlehčením váhy těla může pomoci snížit únavu a zlepšit kvalitu života osob s RS. Ačkoli po 12 týdnech tohoto tréninku (3krát týdně) se u malé skupiny 6 osob s progresivní formou RS nepodařilo prokázat zlepšení rychlosti chůze (Pilutti, Lelli et al. 2011). Studie srovnávající robotický trénink chůze s konvenční terapií v celkové délce 15 terapií (v rozmezí 3 týdnů) neprokázala signifikantní rozdíl mezi těmito dvěma typy tréninku chůze. U

skupiny pacientů, která absolvovala robotický trénink, byl větší nárůst rychlosti a vytrvalosti chůze a také svalové síly extenzorů kolenního kloubu. Zlepšení získané u obou tréninků se však do 6 měsíců po skončení tréninku ztrácí (Beer, Aschbacher et al. 2008). Pozitivní vliv robotického tréninku chůze (12 terapií, 2krát týdně, 6 týdnů) pro zvýšení výkonu v 6minutovém testu chůze a pro zlepšení rovnováhy oproti běžné terapii popisuje také větší studie na více než 50 pacientech s RS s těžkým neurologickým postižením (Straudi, Fanciullacci et al. 2016). Limitem většího rozšíření těchto cvičebních možností je vysoká pořizovací cena a rozměry přístroje kombinující traedmill a odlehčení váhy těla, resp. robotickou podporu během pohybu. Tyto přístroje jsou tak dostupné zpravidla pouze ve větších specializovaných rehabilitačních ústavech a zařízeních.

6.2.3 Využití stimulace s využitím feedbacku pro trénink chůze

Pozitivní efekt senzorické stimulace pro ovlivnění chůze je velmi dobře popsán u jiných neurodegenerativních chorob (např. vizuální nebo auditivní stimulace pro překonání freezingu u osob s Parkinsonovou nemocí). Předpokládá se, že rytmická auditivní stimulace pomáhá při koordinaci opakujících se rytmických pohybů (jako je právě chůze) díky zvýšení excitability míšních motorických neuronů, přes retikulospinální dráhu se zkracuje doba potřebná k vykonání pohybu (Fernandez del Olmo and Cudeiro 2003).

Také u osob s RS se zdá, že by mohl feedback pomoci repetitivně auditivní stimulace pozitivně ovlivnit rychlost chůze, kadenci a prodloužit délku kroku (Baram and Miller 2007, Conklyn, Stough et al. 2010, Shahraki, Sohrabi et al. 2017). Zmíněné studie však byly realizované pouze na malém počtu probandů a nelze tedy jejich závěry zcela generalizovat. Zdá se však, že pro podporu motorických funkcí je u osob s RS vhodnější auditivní feedback než vizuální (Baram and Miller 2007). Vizuální feedback totiž vyžaduje komplexnější zpracování informace v CNS a příslušná motorická reakce je tedy pomalejší (Rougier 1999). Avšak malá studie na skupině 16 osob s RS zaznamenala i po využití tréninku s využitím virtuální reality za použití vizuálního feedbacku zvýšení rychlosti běžné chůze (Baram and Miller 2006). Zdá se také, že synchronizace chůze do rytmu hudby pomáhá snižovat únavu osob s RS (Moumdjian, Moens et al. 2019). Soustředěním pozornosti na externí podněty (jako je auditivní stimulace nebo značky na treadmillu) je možné dosáhnout výraznějšího prodloužení

délky kroku a zvýšení rychlosti chůze než při soustředění se na interní podněty (např. pozice nohy a ostatních segmentů těla) (Shafizadeh, Platt et al. 2013).

6.2.4 Chůze se zatížením trupu

Při hodnocení bezprostředního efektu chůze se zátěžovou vestou, v níž byla umístěna drobná závaží (0,1 - 0,2 kg jedno závaží, s celkovou hmotností 1,65 - 6 kg podle individuální tolerance), bylo na koberci GAITRite zaznamenáno u osob s RS zlepšení parametrů chůze. Oproti chůzi bez zátěže se zvýšila maximální rychlost a kadence chůze, se současným prodloužením fáze jednostranné opory (single support phase) a prodloužením fáze dvojí opory (double support) během krokového cyklu (Gorgas, Widener et al. 2015). Otázkou však zůstává, jaký efekt by mělo delší nošení závaží.

6.3 Další možnosti aerobního cvičení

Systematická rešerše analyzující výsledky 12 klinických studií s mírnou až střední neurologickou disabilitou popisuje pozitivní vliv aerobního tréninku na parametry chůze. Většina studií zaměřených na aerobní trénink se zabývala přímo tréninkem chůze jako nejdostupnější aerobní aktivitou. Studie sledující jiný typ aerobní aktivity než chůze (jízda na rotopedu, cyklický pohyb horními končetinami, kalistenika a kombinace aerobního cvičení a posilování) vykazují konfliktní výsledky (Devasahayam, Downer et al. 2017). Například studie, v níž 18 probandů s průměrným EDSS 3,6 absolvovalo 6měsíční trénink na rotopedu (3krát týdně, 30 minut, 66-70 % TF max) neprokázala po tréninku významné zlepšení parametrů chůze, ačkoli došlo ke zvýšení aerobní vytrvalosti (zvýšení VO_{2max}). Naopak u probandů došlo k mírnému statisticky nevýznamnému zhoršení parametrů chůze: snížení rychlosti, kadence, snížení síly odrazu (toe-off), omezení dorzální flexe hlezenního kloubu, snížení rozsahu pohybu kolenního kloubu a omezení rozsahu pohybu kyčle do extenze (Rodgers, Mulcare et al. 1999). Toto drobné zhoršení kinematiky kloubů dolních končetin je zřejmě způsobeno jednostranným charakterem tréninku, který zahrnoval pouze trénink na rotopedu (případně kombinovaný s rumpálovým ergometrem), bez doplňujícího strečinku. Odborníci se shodují, že pro zvýšení kondice je vhodné provozovat aerobní trénink 2-3krát týdně, o střední intenzitě (60-80 % TF max) v délce trvání 30-60 minut. Z počátku je možné začít pouze krátkým tréninkem v délce 10 minut a pomalu podle tolerance délku prodlužovat (Dalgas, Stenager et al. 2008, Latimer-Cheung, Ginis et al. 2013). Na základě aktuální metaanalýzy se pro zlepšení parametrů chůze doporučuje aerobní

trénink o frekvenci 3krát týdně, po dobu minimálně 6–8 týdnů, o intenzitě 40–75 % TF max u osob s EDSS do 6,0. U osob s EDSS $\geq 6,0$ by se měl trénink chůze probíhat maximální možnou rychlostí (Devasahayam, Downer et al. 2017).

6.4 Posilování

Vzhledem k nálezům snížené svalové síly flexorů kolene, která má negativní vliv na rychlost chůze (Thoumie and Mevellec 2002) je vhodné jejich posilování. Oslabené svaly dolních končetin se objevují i u osob s mírnou až střední neurologickou disabilitou, a je proto vhodné jejich posilování pro udržení dobré funkční mobility (Kjorhede, Vissing et al. 2015).

Malá studie hodnotící efekt 8týdenního posilovacího tréninku na parametry chůze popisuje u skupiny 8 osob s RS s mírnou až střední disabilitou pozitivní ovlivnění délky kroku, úhlu nohy při došlapu, snížení stojné fáze a prodloužení švihové fáze kroku (Gutierrez, Chow et al. 2005).

Studie hodnotící efekt posilovacího tréninku s progresující mírou zátěže (10 týdnů, 2krát týdně, 36 osob s RS v experimentální versus 35 osob s RS kontrolních) neprokázala efekt na zlepšení výkonu ve funkčních testech chůze, ačkoli došlo ke zlepšení svalové síly (Dodd, Taylor et al. 2011). Naopak podobná studie s delší dobou trvání progresivního posilovacího tréninku, ale menším počtem pacientů (12 týdnů, 2krát týdně, 19 osob s RS v experimentální skupině versus 19 osob s RS v kontrolní skupině) prokázala zvýšení svalové síly i zlepšení funkční kapacity v testech chůze (Dalgas, Stenager et al. 2009).

Pro zvýšení rychlosti chůze a zlepšení stability trupu je možné využít i posilování svalů hlubokého stabilizačního systému trupu (Freeman, Gear et al. 2010).

Doporučení pro posilovací trénink pro osoby s RS se shodují na frekvenci cvičení 2–3krát týdně, cvičení má být zaměřené na hlavní svalové skupiny s počtem opakování 10–15 RM (repetition maximum) v jedné až třech sériích s možností postupné progresse (Dalgas, Stenager et al. 2008, Latimer-Cheung, Ginis et al. 2013).

Při porovnávání vlivu aerobního tréninku a posilování na parametry chůze nebyl nalezen významnější rozdíl mezi oběma typy tréninku a zdá se, že oba mohou přinášet stejné benefity (zlepšení výkonu ve funkčních testech chůze a rovnováhy – TUG,

6minutový test). Tato studie však byla realizována pouze u 16 probandů s mírnou až střední neurologickou disabilitou a je potřeba tedy ověřit výsledky na větší skupině a také u pacientů s vyšší disabilitou (Sabapathy, Minahan et al. 2011).

6.5 Jiné formy cvičení

Metaanalýza, která hodnotí výsledky 13 cvičebních studií u 655 pacientů s RS, popisuje pozitivní vliv na rychlost chůze (měřenou 10metrovým testem chůze), vytrvalost chůze (ve 2 i 6minutovém testu). Při porovnání efektu aerobního cvičení, posilování, kombinovaného cvičení a jógy byl popsán nejvýraznější efekt u kombinovaného tréninku (Pearson, Dieberg et al. 2015).

Některé malé studie popisují i zlepšení funkčních testů chůze po cvičení Pilates (Guclu-Gunduz, Citaker et al. 2014, Duff, Andrushko et al. 2018). Při porovnání efektu cvičení Pilates s běžnou fyzioterapeutickou intervencí se neprokázal větší efekt cvičení Pilates. Oba typy těchto intervencí mohou zvýšit rychlost chůze, prodloužit délku kroku a zvýšit vytrvalost ve 2 a 6minutovém testu chůze (Kalron, Rosenblum et al. 2017).

Výsledky shrnující působení cvičení jógy na parametry chůze jsou také rozporuplné, protože se jednotlivé studie liší metodikou (konkrétní typ jógy, výběr probandů, frekvence a délka cvičení). Některé studie s častější frekvencí cvičení (2-3krát) prokázaly zlepšení ve funkčních testech chůze (Ahmadi, Arastoo et al. 2013, Guner and Inanici 2015, Cohen, Kietrys et al. 2017).

6.6 Kompenzační pomůcky pro zlepšení mobility

Pacientům s RS s poruchami chůze mohou pomoci různé kompenzační pomůcky. Nejčastěji jsou předepisovány různé hole, chodítka, ortézy, nebo ve velmi pokročilých fázích onemocnění vozíky (mechanické nebo elektrické), případně skútry (Souza, Kelleher et al. 2010). Na počátku poruch chůze pacienti také někdy využívají pro lepší stabilitu chůze trekingové hole, které nejsou vázány na lékařský předpis. Používání opory při chůzi (hole) může pomoci pacientům zvýšit jejich maximální rychlost. Rychlost chůze jejich preferovaným tempem se nezmění, dojde však u nich k výraznému prodloužení délky kroku, snížení variability délky kroku a snížení energetické náročnosti chůze (Gianfrancesco, Triche et al. 2011). To významně snižuje riziko pádu.

Dobře zvolená kompenzační pomůcka pro zlepšení mobility může významně ovlivnit kvalitu života pacientů (Souza, Kelleher et al. 2010). Výběr vhodné kompenzační pomůcky by měl vycházet z funkčního vyšetření pacienta, ale také z jeho preferencí (jaké aktivity potřebuje vykonávat, jaké jsou možnosti jeho domácího prostředí, možnosti asistence apod.). Vhodný je interdisciplinární přístup k výběru pomůcky, aby se předešlo jejímu zbytečnému předpisu. Až 30 % pacientů neužívá předepsanou pomůcku kvůli tomu, že ji nepřijmou. Další časté důvody nepoužívání jsou nevhodnost pomůcky (24%) nebo nedostatečné informace o jejím správném užívání (9 %) (Verza, Carvalho et al. 2006).

Pacienti s EDSS $\geq 6,5$, kteří pro mobilitu využívají mechanický vozík v kombinaci s elektrickým vozíkem nebo skútreem, mohou být více sociálně aktivní a participovat na více aktivitách, než osoby které chodí s holemi, případně v kombinaci s mechanickým vozíkem (Ambrosio, Boninger et al. 2003). Osoby s RS s EDSS $\geq 6,5$ obvykle nemají vlivem únavy a nedostatečné svalové síly horních končetin a trupu (Jonkers, Nuyens et al. 2004, Verza, Battaglia et al. 2010) schopnost plnohodnotně se pohybovat na mechanickém vozíku (jako například osoby s paraplegií po úrazu míchy). Často u nich dochází také vlivem špatného posturálního nastavení při používání mechanických vozíků k přetěžování svalových skupin horních končetin a trupu (van der Linden, Bulley et al. 2014). Užívání elektricky poháněných vozíků nebo skútrů jim tedy pomáhá šetřit energii pro další ADL aktivity.

6.6.1 Ortézy a FES

Syndrom drop foot, tedy narušení dorzální flexe hlezna během švihové fáze kroku, je u RS poměrně časté (Miller, McFadyen et al. 2017). Pro korekci foot drop syndromu se v praxi nejčastěji využívají peroneální pásky, peroneální dlahy a v poslední době i funkční elektrická stimulace (FES). Za standardní kompenzační pomůcku jsou považovány peroneální ortézy (ankle-foot orthosis, AFO), které mohou být vyrobeny sériově nebo individuálně z plastu případně jiných materiálů (např. z karbonu). Funkční elektrostimulace (FES) peroneálního nervu (n. fibularis) je možné využít pro zlepšení chůze u široké skupiny pacientů s poškozením centrálního motoneuronu, včetně RS. Elektrostimulace, která vede k aktivaci dorzálního hlezna během švihové fáze kroku, je zahájena na konci stojné fáze (tedy při nadzvednutí paty od podložky), je spouštěna pomocí patního spínače nebo tzv. tilt senzoru sledujícího náklon tibie a končí na konci švihové fáze kroku opětovným došlapem na patu (Cameron and Wagner 2011).

Metaanalýza z roku 2017 zahrnuje 12 studií, které sledovaly využití FES u osob s RS. Všechny studie popisují ortotický efekt stimulace, tedy zlepšení chůze během stimulace (které nepřetrvává po vypnutí stimulace). U většiny studií se jednalo o zvýšení rychlosti chůze, ale také zlepšení kvality života a funkční mobility. FES však není vhodnou pomůckou pro všechny osoby s RS, někteří mají suboptimální odpověď na stimulaci nebo ji netolerují. Stimulace také není vhodná pro osoby s kognitivním deficitem. FES byla původně vytvořena pro osoby po CMP, které mají odlišnou charakteristiku postižení CNS než osoby s RS (Springer and Khamis 2017). Podobné výsledky popisuje i metaanalýza zahrnující výsledky 19 studií (Miller, McFadyen et al. 2017). Signifikantní zvýšení rychlosti chůze a snížení energetické náročnosti bylo dosaženo pouze u osob s RS s rychlostí chůze $<0,8$ m/s (T25FW více než 9,5 sec nebo 10m test $\geq 12,5$ sec). Ti s vyšší rychlostí chůze dosahovali s FES zlepšení, které nebylo signifikantní (Miller, Rafferty et al. 2016). Díky FES je také možno dosáhnout zlepšení dalších parametrů chůze, kromě zvýšení rychlosti chůze také prodloužené délky kroku, zvětšení dorzální flexe hlezna během švihové fáze kroku a zvýšení flexe kolene (van der Linden, Scott et al. 2014). FES tak podobně jako AFO pomáhá zlepšovat chůzi a pomáhá předcházet pádům u osob se syndromem drop foot. Obě pomůcky však mají i nevýhody jako je nepohodlí při užívání, omezení při výběru oblečení a obuvi a jiné psycho-sociální bariéry. Proto je při doporučování vhodné pomůcky nutné zvážit její výhody a omezení a individuálně ji vyzkoušet (Bulley, Mercer et al. 2014).

7. HYPOTÉZY A CÍLE

Tato dizertační práce se zaměřuje na možnosti měření parametrů chůze a sledování efektu různých terapeutických intervencí u pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi. Všechny publikované studie byly založeny na souborech pacientů s RS s různou mírou neurologické disability léčených v Centru pro demyelinizační onemocnění, Neurologické kliniky 1.LF UK a VFN. Ve studiích byly pro vyšetření chůze využity funkční testy chůze a časoprostorové parametry chůze pomocí vyšetřovacího nástroje GAITRite.

Vlastní výzkum, který je podkladem disertační práce, je možné rozdělit do tří částí. Nejdříve jsme se zaměřili na poznání, jak se liší časoprostorové parametry u pacientů s RS a zdravých kontrol. Zajímalo nás, jak se tyto parametry mění u osob s různou mírou neurologické disability (viz Cíl 1). Dále nás pak zajímalo, jak může farmakologická a rehabilitační léčba ovlivnit parametry chůze (Cíl 2-4).

Disertační práce je založena na celkem 8 publikacích, které odpovídají na položené hypotézy.

I. Porovnání parametrů chůze u osob s RS s různou mírou disability

Hypotéza 1: Pacienti s RS mají oproti zdravým kontrolám odlišné parametry chůze. Předpokládáme, že u pacientů s různou mírou neurologického postižení bude možné detekovat významné odchylky v jednotlivých parametrech chůze.

Cíl 1: Cílem studie bylo porovnat, jak se liší časoprostorové parametry chůze mezi osobami s RS s různou mírou neurologické disability a mezi zdravými kontrolami. Parametry chůze, které budou identifikovány jako významně odlišné, pak bude možné využít pro sledování v dalších studiích.

Novotna K, Sobisek L, Horakova D, Havrdova E, Lizrova Preiningerova J: Quantification of gait abnormalities in healthy looking multiple sclerosis patients (with Expanded Disability Status Scale 0-1.5), European Neurology 2016;76(3-4):99-104. Epub 2016 Aug 6.

Lizrova Preiningerova J, Novotna K, Rusz J, Sucha L, Ruzicka E, Havrdova E: Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5), Journal of Neuroengineering and Rehabilitation 2015; Feb 10;12:14.

II. Sledování efektu farmakologické léčby na parametry chůze u osob s RS

Hypotéza 2: Díky dostupné moderní farmakologické léčbě pro terapii RS by mělo být možné zabránit progresi zhoršování chůze a v případě symptomatické terapie i zlepšit stávající parametry chůze.

Cíl 2: Cílem studie bylo ověřit vliv terapie pomocí „disease modifying drugs“ (biologické léčby RS) konkrétně naatlizumabu na subjektivní a objektivní parametry chůze. A dále sledovat vliv terapie pomocí symptomatické léčby fampridinem, který by měl u pacientů odpovídajících na léčbu vést ke zlepšení chůze.

Novotna K, Rusz J, Kubala Havrdova E, Lizrova Preiningerova J: Why patients with multiple sclerosis perceive improvement of gait during treatment with Natalizumab?, Journal of Neural Transmission 2019;126(6):731-737

Novotna K, Lizrova Preiningerova J, Sobisek L, Kubala Havrdová E: What variability of treatment effect of fampridine can we expect in people with multiple sclerosis? Journal of Multiple Sclerosis 2017; 4:206.

III. Sledování efektu rehabilitačních intervencí na parametry chůze u osob s RS

Hypotéza 3: Díky pravidelné pohybové aktivitě dojde ke zvýšení svalové síly, zlepšení rovnováhy a kondice, což následně povede k pozitivnímu ovlivnění parametrů chůze.

Cíl 3: Cílem naší studie bylo prokázat, že pravidelná pohybová aktivita osob s RS má pozitivní efekt na vyšetřované parametry chůze.

Novotna K, Sucha L, Kalincik T, Reznicek P, Sobisek L, Hoskovcova M, Kubala Havrdova E: Circuit training can have positive impact on muscle strength, balance, depression and fatigue in multiple sclerosis patients: a randomized controlled study. United Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2019; 1(1): 1-8.

Novotna K, Sucha L, Reznicek P, Sobisek L, Kubala Havrdova E: Effect of different exercise regimen on walking performance in people with multiple sclerosis,

International Society for Posture and Gait Research (ISPGR) konference 2019; poster P3-Q-138

Možnosti využití cvičení Pilates u pacientů s roztroušenou sklerózou, Rehabilitace a fyzikální lékařství 2019; 3, 26.

Hypotéza 4: U pacientů, kteří již mají trvalý deficit chůze, dojde po předepsání vhodné kompenzační pomůcky ke zlepšení parametrů chůze. Mezi nejčastěji doporučované kompenzační pomůcky patří ortézy pro korekci syndromu drop foot.

Cíl 4: Cílem studie bylo zjistit, jaký vliv mají 2 varianty kompenzačních pomůcek pro kompenzaci syndromu drop foot na parametry chůze. Porovnáván byl efekt peroneální ortézy a funkční elektrické stimulace.

Novotná K, Konvalinková R, Lízrová Preiningarová J, Kubala Havrdová E: Možnosti ovlivnění syndromu „foot drop“ u pacientů s roztroušenou sklerózou: srovnání funkční elektrostimulace a peroneální ortézy-výsledky pilotní studie, Neurologie pro praxi 2019; 20(2): 138-144

8. JEDNOTLIVÉ STUDIE VZTAHUJÍCÍ SE K HYPOTÉZÁM A CÍLŮM DISERTAČNÍ PRÁCE

Studie 1: Novotna K, Sobisek L, Horakova D, Havrdova E, Lizrova Preiningerova J: Quantification of gait abnormalities in healthy looking multiple sclerosis patients (with Expanded Disability Status Scale 0-1.5), European Neurology 2016;76(3-4):99-104. Epub 2016 Aug 6.

(vztahuje se k hypotéze 1)

Úvod

Již u osob s minimálním neurologickým nálezem jsou doloženy patologické odchylky chůze oproti zdravým kontrolám. Většina předchozích studií, které hodnotily chůzi u osob s RS s minimálním neurologickým deficitem, zahrnovaly osoby s EDSS 0 - 2,5 (Benedetti, Piperno et al. 1999, Martin, Phillips et al. 2006, Kalron, Dvir et al. 2010) nebo až po EDSS 3,5 (Kalron, Achiron et al. 2011, Sosnoff, Sandroff et al. 2012, Kalron, Dvir et al. 2014). Toto však považujeme za velmi široké rozpětí. Osoby s EDSS 0 – 1,5 mají normální nebo minimální neurologický nález, zatímco osoby s EDSS 2,0 a více mají již patologický neurologický nález. Proto jsme se chtěli zaměřit na zhodnocení chůze u osob s RS, které dosud nemají motorické postižení. Zajímalo nás, zda již u této skupiny osob je možné detekovat změny časoprostorových parametrů chůze a zda jsou případné změny také v používaných klinických funkčních testech chůze.

Metodika

Do studie byla zahrnuta skupina osob s EDSS 0 – 1,5. Jednalo se tedy o pacienty bez motorického postižení, pouze s minimálním poškozením pyramidové dráhy (ve smyslu zvýšených reflexů nebo přítomnosti pyramidových iritačních jevů), ale bez známek spasticity, bez poruch funkcí mozečku nebo senzitivních funkcí (pacienti neměli významné změny ani v dalších funkčních systémech). Celkem bylo zařazeno 64 osob s RS (48 žen a 16 mužů, průměrný věk 35 let, SD 7,3 roky), kteří absolvovali vyšetření chůze při své rutinní kontrole v RS centru. Podmínkou zařazení byla klinicky stabilní RS (bez ataky onemocnění v posledních 30 dnech a dlouhodobě stabilní na léčbě). Vyřazeny byly také osoby se změnou chůze vlivem jiných onemocnění nebo úrazů a

těhotné pacientky. Tato skupina pacientů pak byla porovnána se skupinou zdravých kontrol stejného věku a pohlaví.

Pro vyšetření parametrů chůze byly využity klinické testy: Timed 25-foot walk test a 2 minutový test chůze. Podrobné časoprostorové parametry chůze byly získány pomocí nástroje GAITRite, po kterém se probandi prošli dvakrát běžným tempem chůze (Normal walk) a dvakrát “co nejrychleji, ale bezpečně” (Fast walk) ve své běžné obuvi. Z mnoha systémem měřených parametrů byla pro analýzu vybrána rychlost chůze, kadence, délka kroku, čas trvání kroku a fáze dvojí opory.

Statistická analýza byla provedena pomocí statistického softwaru R. Pro statistické porovnání obou skupin (osoby s RS versus zdravé kontroly) jsme využili neparametrický Mann-Whitney U test. Stejný test byl také využit pro porovnání dvou podskupin pacientů s RS (s dobou trvání onemocnění ≤ 6 let a > 6 let). Rozdíly mezi pohlavími byly porovnány pomocí Pearsonova chi-square testu s Yatesovou korekcí. Všechny prezentované p-hodnoty jsou po Benjaminově-Hochbergově korekci.

Výsledky

Průměrné EDSS u 64 osob, které se účastnily naší studie, bylo 1,2 (SD 0,5). Většina osob (celkem 55) měla funkční pyramidový systém hodnocen jako 1 (ostatní měli v pyramidovém systému 0). Při srovnání se skupinou spárovaných zdravých kontrol měla skupina pacientů zhoršený výkon ve funkčních testech T25FW a 2minutovém testu chůze. Průměrná rychlost chůze v testu T25FW byla u skupiny osob s RS 1,8 m/sec, zatímco u zdravých kontrol dosahovala 2,2 m/sec. Průměrná vzdálenost ve 2minutovém testu chůze byla u skupiny osob s RS 190 m, zatímco u zdravých kontrol byla 228 m. Srovnání výkonu v jednotlivých funkčních testech je zobrazena v tabulce č. 3.

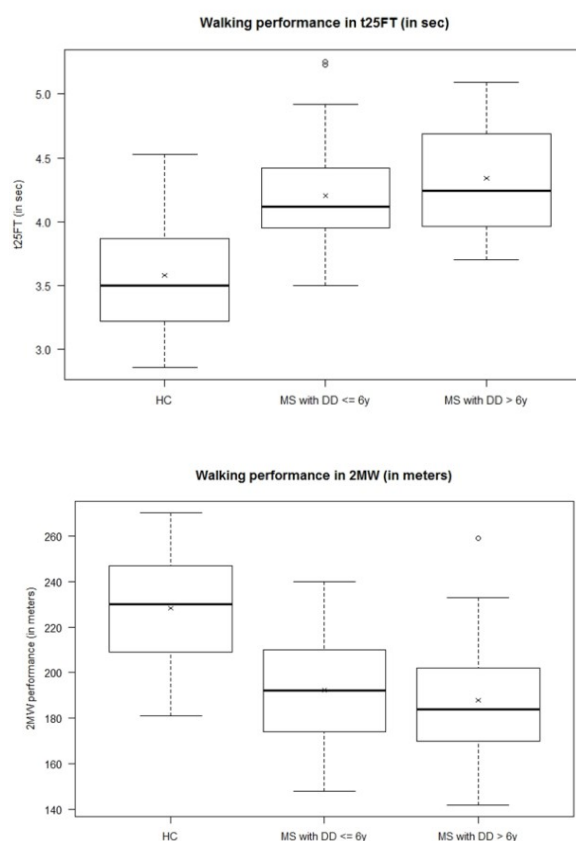
Tabulka 3 - Výkon osob s RS a zdravých kontrol ve funkčních testech

Vyšetřované funkční testy chůze	EDSS (0-1,5) (n=64)	Zdravé kontroly (n=47)	t-test	
	Průměr (SD)	Průměr (SD)	Průměrný rozdíl	P hodnota
T25FW (sec)	4,3 (0,4)	3,6 (0,4)	-0,7	<0,001
T25FW-průměrná rychlost (m/sec)	1,8 (0,2)	2,2 (0,2)	0,4	<0,001
2 minutový test chůze (m)	190,2 (24,8)	228,3 (23)	38,1	<0,001
2 minutový test chůze-průměrná rychlost (m/sec)	1,6 (0,2)	1,9 (0,2)	0,3	<0,001

Pramen: vlastní zpracování.

Při porovnání pacientů s RS s různou délkou trvání onemocnění nebyl nalezen významný rozdíl mezi podskupinou osob s kratší (<6 let trvání onemocnění) a mezi osobami s delší dobou trvání onemocnění (> 6 let). Obě tyto podskupiny osob s RS se však významně lišily od zdravých kontrol.

Obrázek 13 - Grafické porovnání výkonu ve funkčních testech chůze



Legenda: 1.box plot HC-zdravé kontoly, 2.box plot osoby s RS s trváním onemocnění do 6 let, 3.box plot osoby s RS s trváním onemocnění více než 6 let. Horní obrázek ukazuje porovnání těchto skupin v testu T25FW a spodní v testu vytrvalosti chůze na 2 minuty.

Pramen: vlastní zpracování.

Při porovnání časoprostorových parametrů běžné chůze je hlavním rozdílem mezi osobami s RS a zdravými kontrolami prodloužená fáze dvojí opory u osob s RS. Při rychlé chůzi se rozdíly mezi jednotlivými parametry chůze mezi osobami s RS a zdravými kontrolami zvyrazňují. U skupiny osob s RS a minimální disabilitou byla při rychlé chůzi snižena rychlost a kadence, zkrácená délka kroku a prodloužená fáze dvojí opory). Podrobné časoprostorové parametry chůze jsou zobrazeny v tabulce č.4.

Tabulka 4 - Podrobné časo-prostorové parametry chůze u osob s RS s minimální disabilitou a zdravých kontrol

Vyšetřované parametry chůze na GAITRite	EDSS (0-1.5) (n=64)	Zdravé kontroly (n=47)	t-test	
	Průměr (SD)	Průměr (SD)	Průměrný rozdíl	P hodnota
Rychlost chůze (cm/sec) (Normální chůze)	130,1 (15,8)	132,4 (18,2)	2,3	0,889
Kadence (kroky/min) (Normální chůze)	113,8 (8,3)	113,6 (8,9)	-0,2	0,889
Čas trvání kroku LDK (sec)	0,5 (0,1)	0,5 (0)	0	0,889
Délka trvání kroku (cm) LDK	68,9 (6)	69,8 (7,1)	0,9	0,889
Délka trvání dvojí opory (% krokového cyklu) LDK	27,8 (3,9)	25,6 (3,8)	-2,2	0,026
Čas trvání kroku PDK (sec)	0,5 (0)	0,5 (0)	0	0,889
Délka trvání kroku (cm) PDK	68,1 (6,9)	69,9 (7,2)	1,8	0,889
Délka trvání dvojí opory (% krokového cyklu) PDK	27,8 (3,9)	25,4 (3,8)	-2,4	0,024
Rychlost chůze (cm/sec) (Rychlá chůze)	184,9 (23,8)	223,1 (25,5)	38,2	<0,001
Kadence (kroky/min) (Rychlá chůze)	136,1 (13,6)	154,8 (15,4)	18,7	<0,001
Čas trvání kroku LDK (sec)	0,4 (0,1)	0,4 (0)	0	<0,001
Délka trvání kroku (cm) LDK	81,9 (7,4)	86,7 (7,2)	4,8	0,002
Délka trvání dvojí opory (% krokového cyklu) LDK	23,4 (8,3)	16,8 (4)	-6,6	<0,001
Čas trvání kroku PDK (sec)	0,4 (0)	0,4 (0)	0	<0,001
Délka trvání kroku (cm) PDK	81,3 (8,2)	86,7 (7)	5,4	0,001
Délka trvání dvojí opory (% krokového cyklu) PDK	22,7 (4,7)	16,8 (4,2)	-5,9	<0,001

Pramen: vlastní zpracování.

Diskuse

Naše studie přináší nové poznatky o výkonu ve funkčních testech chůze používaných v klinické praxi. Dokazuje, že i u skupiny osob s minimální neurologickou disabilitou je statisticky významný pokles rychlosti a výkonu ve funkčních testech chůze oproti zdravým kontrolám stejného věku. Tedy již při užití běžných měření (s pouhým využití

stopek) je možné odhalit drobné patologie chůze. Díky použití přesnějších vyšetření časoprostorových parametrů chůze (pomocí systému GAITRite) můžeme odkrýt, jaké odchylky krokového cyklu způsobují snížení rychlosti chůze. U skupiny osob s RS s minimální neurologickou disabilitou je při vyšetření běžné chůze (self selected) oproti zdravým kontrolám statisticky významně prodloužena fáze dvojí opory (double support phase). Toto prodloužení může být protektivní strategií pro zlepšení rovnováhy (Remelius, Jones et al. 2012).

Při vyšetření maximální rychlé chůze byla ve skupině osob s RS nalezena nejen prodloužená fáze dvojí opory, ale také zkrácení délky kroku a snížená kadence a rychlost chůze. Vzhledem k tomu, že rychlost chůze narůstá se zvyšující se délkou kroku a kadence (Woollacott and Shumway-Cook 2005), předpokládáme, že osoby s RS nejsou schopné pomocí zvýšení kadence a prodloužení délky kroku svou rychlost zvýšit (stejně jako zdravé kontroly). Naše poznatky o změnách parametrů chůze přinášejí obdobné závěry jako jiné studie zaměřující se na osoby s RS s minimálním neurologickým postižením. Prodloužená fáze dvojí opory byla popsána ve studii Kalrona a spol. u 52 osob s CIS. Stejně tak nachází sníženou délku kroku a rozšíření opěrné baze, které však může být v jeho souboru způsobeno přítomností pacientů s postižením funkčního systému mozečku (na rozdíl od naší studie) (Kalron, Achiron et al. 2011). Prodlouženou fázi dvojí opory popisuje také Sosnoff u 43 osob a stejného počtu zdravých kontrol. V této studii byl stejně jako v naší pro vyšetření parametrů chůze využit systém GAITRite (Sosnoff, Sandroff et al. 2012). Zdá se, že prodloužená fáze dvojí opory přetrvává u osob s minimální disabilitou i při běhu, kde by neměla být vůbec přítomná (Kalron, Dvir et al. 2014).

Snížená rychlost chůze nemůže být u osob s RS s EDSS 0 – 1,5 vysvětlena neurologickými symptomy, protože ty jsou v této skupině pacientů minimální nebo zcela nepřítomné (například svalová síla je podle neurologického vyšetření normální). Z předchozích studií však víme, že u osob s RS dochází k odlišnému pohybu v kloubech a zapojení svalů dolních končetin (Baert, Freeman et al. 2014). Tyto odchylky v koordinaci pohybů z důvodu narušení motorické kontroly tak mohou být příčinou změn časoprostorových parametrů chůze. Prodloužená fáze dvojí opory se zdá být součástí protektivní chůzové strategie u osob s RS, protože je přítomná i pokud osoby s RS chodí na treadmillu stejnou rychlostí chůze jako zdravé kontroly (Remelius, Jones et al.

2012). Prodloužená fáze dvojí opory během chůze je také popsána u osob se subjektivně vnímanou nejistotou při chůzi (Benedetti, Agostini et al. 2012).

Naše studie zdůrazňuje význam časně identifikace poruch chůze u osob s RS, tak aby jim mohla být včas nabídnuta vhodná terapeutická intervence. Mezi limity této studie patří, že nehodnotí míru únavy a poškození kognitivních funkcí, které také mohou chůzi negativně ovlivňovat. V rámci této studie také nebyly podrobně vyšetřovány poruchy rovnováhy.

Studie 2: Lizrova Preiningerova J, Novotna K, Rusz J, Sucha L, Ruzicka E, Havrdova E: Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5), Journal of Neuroengineering and Rehabilitation 2015; Feb 10;12:14. doi: 10.1186/s12984-015-0001-0

(vztahuje se k hypotéze 1)

Úvod

Poruchy chůze jsou jedním z nejviditelnějších a nejvíce invalidizujících symptomů RS, kterými může trpět až 75 % pacientů (Kister, Chamot et al. 2013). Proto je hodnocení poruchy chůze také důležitou součástí neurologické hodnotící škály EDSS (Kurtzkeho škála), pomocí níž se vyjadřuje míra neurologického postižení u osob s RS. V Kurtzkeho škále se hodnotí vzdálenost, kterou je jedinec maximálně schopen ujít bez odpočinku. Objevují se však kritiky této škály, že není vždy pro některé změny chůze dostatečně senzitivní (Albrecht, Wotzel et al. 2001). Proto se v klinické praxi pro hodnocení užívá test rychlosti chůze na vzdálenost 25 stop (T25FW) nebo subjektivní hodnocení poruchy chůze dotazníkem MSWS-12. Díky specializovaným vyšetřovacím přístrojům však můžeme hodnotit podrobné parametry chůze, jako například časoprostorové parametry chůze, kinematiku pohybu v jednotlivých kloubech nebo zapojení svalů. Většina předchozích studií hodnotící parametry chůze u osob s RS se zaměřovala na jejich porovnání se zdravými kontrolami. Víme tedy, že mezi typické rysy chůze osob s RS patří snížená rychlost, kratší délka kroku, prodloužená fáze dvojí opory a také odlišná kinematika kloubů (Comber, Galvin et al. 2017). Nás však zajímalo, zda je možné sledovat odchylky v parametrech chůze u osob s různou mírou neurologické disability (podle EDSS). Chtěli jsme určit jaké časoprostorové parametry chůze jsou u osob s různou mírou disability nejvíce změněny, protože tyto informace mohou být prospěšné pro hodnocení změny chůze v klinických studiích.

Metodika

Do této observační studie byly zahrnuty osoby s různou mírou neurologické disability vlivem RS ve věku 18-64 let, které absolvovaly vyšetření časoprostorových parametrů chůze během své rutinní kontroly v RS centru. Zařazení byli pouze pacienti s klinicky stabilní RS (více než 30 dní od poslední ataky onemocnění, bez změny léčby). Vyloučení byli pacienti s poruchami zraku, které by mohly narušit chůzi, dále pacienti

po úrazech dolních končetin nebo s komorbiditami, které by mohly negativně ovlivnit chůzi.

Vyšetření časoprostorových parametrů chůze probíhalo na systému GAITRite (speciální koberec o délce 4,88 m se zabudovanými tlakovými sensory), po kterém se probandi prošli bez bot dvakrát běžnou chůzí (Normal walk) a dvakrát maximální rychlou chůzí (Fast walk). Chůze vždy začínala ze statického stoje a probíhala pod supervizí fyzioterapeuta.

Pro účely statistického vyhodnocení byli probandi rozděleni do 7 funkčních skupin podle míry neurologického postižení vyjádřeného EDSS 0-1,5; 2,0 – 2,5; 3,0 – 3,5; 4,0 – 4,5; 5,0 – 5,5; 6,0 a 6,5. Pro statistické hodnocení byl využit Kolmogorov-Smirnov test nezávislého výběru pro určení normality vyšetřovaných parametrů. Protože systém GAITRite hodnotí mnoho proměnných hodnot, z nichž většina je na sobě závislá, tak jsme pro statistickou analýzu vybrali (po vyloučení vysoce korelujících proměnných pomocí Pearsonova korelačního koeficientu) pouze omezený počet proměnných (rychlost, délku kroku, čas trvání kroku, fáze dvojí opory a šířku kroku). Následně byla provedena ANCOVA pro porovnání efektu mezi jednotlivými funkčními skupinami a mezi běžnou a rychlou chůzí. Pro určení statické významnosti jednotlivých parametrů chůze byla dále provedena post-hoc Bonferroniho korekce (za hladinu statické významnosti byla považována hodnota 0,05).

Výsledky

Do studie se zapojilo celkem 284 osob s RS (z toho 108 mužů, 38 %), s průměrným věkem 38,9 let (SD 10,8 let). Podrobné časoprostorové parametry pro jednotlivé stupně EDSS pro běžnou i rychlou chůzi jsou zobrazeny v tabulce č.5.

Rychlost chůze se statisticky významně snižovala s narůstající neurologickou disabilitou během běžné i maximální rychlé chůze. Statisticky významné snížení rychlosti chůze je přítomné mezi jednotlivými stupni EDSS 2,0-6,5 (2,0-2,5 vs. 3,0-3,5: $p=0,001$, 3,0-3,5 vs. 4,0-4,5: $p=0,005$, 4,0-4,5 vs. 5,0-5,5: $p=0,001$, 5,0-5,5 vs. 6,0: $p<0,001$, 6,0 vs. 6,5: $p=0,046$). Rozdíl mezi běžnou a maximální rychlou chůzí se s progredující disabilitou zmenšuje, až u pacientů s EDSS 6,5 není rozdíl mezi běžnou a maximální rychlou chůzí.

Délka kroku se také postupně zkracovala s narůstající neurologickou disabilitou. Statisticky signifikantní rozdíl byl nalezen mezi stupni EDSS 2,0-6,0 (2,0-2,5 vs. 3,0-3,5: $p=0,001$, 3,0-3,5 vs. 4,0-4,5: $p=0,002$, 4,0-4,5 vs. 5,0-5,5: $p=0,01$, 5,0-5,5 vs. 6,0: $p<0,001$). Rozdíl délky kroku mezi pacienty s nejnižší disabilitou (EDSS 1,0-1,5 vs. 2,0-2,5) a pacienty s nejvyšší disabilitou (EDSS 6,0 vs. 6,5) nebyl statisticky signifikantní. U pacientů s nejvyšším EDSS 6,5 byla délka kroku stejná při běžné i maximálně rychlé chůzi.

Čas trvání kroku se statisticky významně zkracuje až u pacientů s EDSS 5,0-6,5. Pacienti s EDSS 6,0 a 6,5 mají čas trvání kroku stejný při běžné i rychlé chůzi.

Fáze dvojí opory během krokového cyklu také narůstá se vzrůstající disabilitou, avšak statistické významnosti dosahuje až u osob se střední a vyšší disabilitou, a to pro běžnou i rychlou chůzi (EDSS 3,0-3,5 vs. 4,0 – 4,5: $p=0,02$, 4,0-4,5 vs. 5,0-5,5: $p=0,02$, 5,0-5,5 vs. 6,0: $p <0,001$, 6,0 vs. 6,5: $p <0,001$). U pacientů s menší mírou neurologického postižení než EDSS 4,0 nedosahovaly rozdíly mezi jednotlivými stupni neurologické škály statistické významnosti.

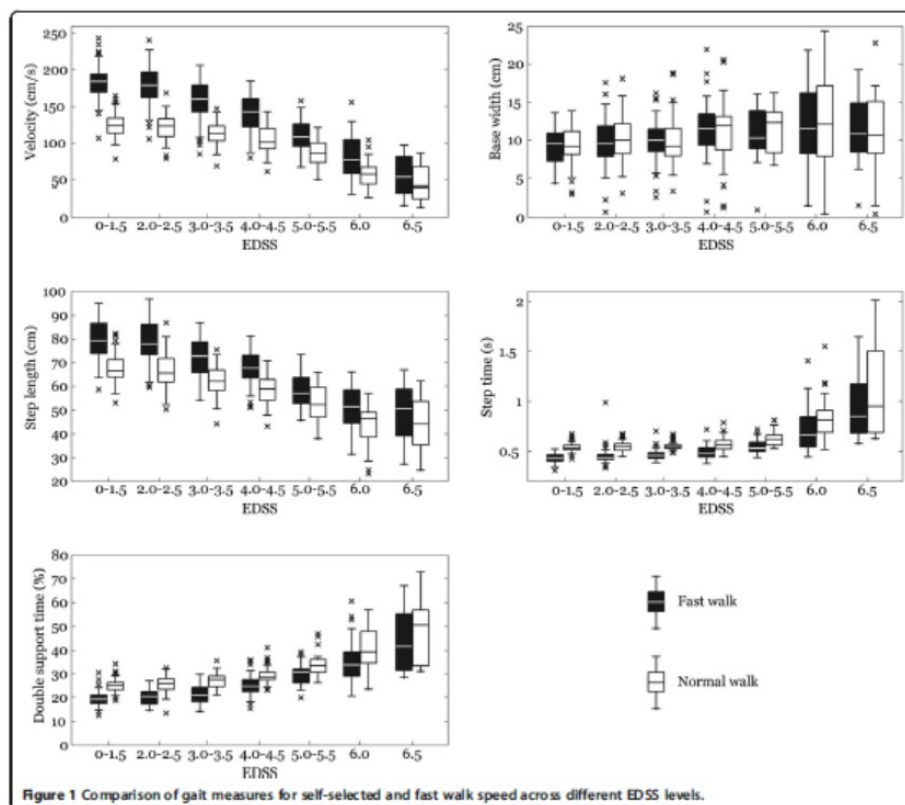
Šířka kroku se také postupně prodlužovala, ale mezi žádnými stupni EDSS nebyl nalezen rozdíl dosahující statistické významnosti.

Tabulka 5 - Časoprostorové parametry u osob s různou mírou neurologického deficitu (EDSS)

Míra neurologického postižení (EDSS škála)		Rychlost chůze (cm/sec)	Délka kroku (cm)	Čas trvání kroku (sec)	Fáze trvání dvojí opory (% krokového cyklu)	Šířka kroku (cm)
0-1,5 (n=62)	Normální chůze	124,9±17,3	67,7 ± 6,4	0,54 ± 0,05	25,2 ± 2,8	9,3 ± 2,6
	Rychlá chůze	182,6±24,6	79,6±8,2	0,43±0,04	19,5±3,1	9,2±2,5
2,0-2,5 (n=71)	Normální chůze	120,8±17,6	67,4±7,1	0,55±0,05	25,6±3,3	10,2±2,9
	Rychlá chůze	178,4±25,5	79,0±9,3	0,45±0,08	20,2±3,3	9,8±3,1
3,0-3,5 (n=43)	Normální chůze	112,7±16,0	62,2±6,8	0,55±0,04	27,1±3,1	9,8±3,2
	Rychlá chůze	155,3±29,9	72,4±8,8	0,47±0,06	21,6±3,7	9,8±3,0
4,0-4,5 (n=43)	Normální chůze	103,4±19,0	58,5±6,4	0,57±0,07	29,4±3,9	11,1±4,1
	Rychlá chůze	139,6±25,4	67,3±7,1	0,49±0,07	25,1±4,5	11,3±3,9
5,0-5,5 (n=20)	Normální chůze	85,5±18,5	52,9±7,8	0,63±0,09	34,2±5,5	12,1±4,3
	Rychlá chůze	109,9±24,5	58,5±7,3	0,55±0,08	29,8±5,0	11,6±5,2
6,0 (n=31)	Normální chůze	57,3±19,1	43,5±9,0	0,82±0,23	41,2±8,0	12,2±6,0
	Rychlá chůze	79,5±19,0	50,8±10,4	0,73±0,24	35,6±9,5	12,2±5,5
6,5 (n=14)	Normální chůze	47,5±24,4	45,0±11,3	1,09±0,46	48,4±14,9	11,0±5,9
	Rychlá chůze	58,2±26,7	49,4±11,9	0,95±0,36	44,6±13,5	11,4±4,7
Celkem (n=284)	Normální chůze	104,8±30,4	60,4±11,0	0,62±0,19	29,8±8,4	10,5±3,9
	Rychlá chůze	148,4±47,2	70,4±13,8	0,52±0,18	24,6±8,8	10,4±3,8

Pramen: vlastní zpracování.

Obrázek 14 - Grafické znázornění časo-prostorových parametrů chůze u osob s různou mírou neurologické disability



Pramen: vlastní zpracování

Diskuse

Cílem naší studie bylo porozumět, jak se mění u osob s RS časoprostorové parametry chůze s narůstající mírou neurologické disability a poznat, které parametry chůze by tedy bylo možné použít pro hodnocení progresu onemocnění. Zdá se, že typickým fenoménem, ke kterému dochází u osob s RS, je postupné zkracování délky kroku až do stupně EDSS 6,0. Mezi pacienty, kteří chodí s jednostrannou oporou (EDSS 6,0) a oboustrannou oporou (EDSS 6,5), není významný rozdíl v délce kroku, ačkoli se rychlost chůze významně zpomaluje. Také dochází k postupnému prodlužování času potřebného pro vykonání kroku. Statisticky významný se stává rozdíl v čase trvání kroku od EDSS 5,0 výše. Postupně se prodlužuje fáze dvojí opory. Významně se prodlužuje u osob s EDSS 3,5 a pokračuje ve významném nárůstu až do EDSS 6,5. Zajímavým poznatkem z naší studie je také zjištění, že pacienti s EDSS 3,5 (tedy ti, kteří jsou podle neurologického hodnocení považováni ještě za tzv. plně ambulantní) mají významně pomalejší rychlost běžné i rychlé chůze oproti osobám s EDSS 0 - 2,5 a

mají také snížený rozdíl mezi běžnou a rychlou chůzí (tedy narušenou schopnost zrychlit v případě potřeby svou chůzí). Nemožnost zrychlení se dále zvyrazňuje u osob s vyšší disabilitou, zejména u pacientů, kteří potřebují při chůzi oporu (EDSS 6,0 a 6,5). Rychlost chůze osob, které chodí s jednostrannou oporou (EDSS 6,0) je poloviční při srovnání se stupněm EDSS 3,0 - 3,5 (112 cm/sec vs. 57 cm/sec). Rozdíl mezi běžnou a maximální rychlou chůzí, tedy nedostatečná schopnost zrychlení, která pacienty velmi omezuje v běžných denních aktivitách (Lamprecht and Lamprecht 2016), nebyla dosud v předchozích studiích příliš popsána, protože většina studií využívá test rychlé chůze (T25FW). Průměrná rychlost běžné chůze u pacientů s EDSS 3,0-3,5 odpovídá průměrné běžné rychlosti chůze zdravých žen po sedmdesátém roce věku (Bohannon and Williams Andrews 2011). Měření naší studie odpovídá výsledkům předchozích studií. Studie Givona a spol. hodnotila chůzi u skupiny 81 pacientů (proti zdravým kontrolám). Pacienti, kteří jsou schopni chůze bez pomůcky (EDSS 0-5,5), chodí pomalejší chůzí kratšími kroky, s delší dobou trvání kroku. Tyto změny parametrů chůze se zvyrazňují s narůstající neurologickou disabilitou (Givon, Zeilig et al. 2009). Podobná studie u 88 pacientů s EDSS 2,5-6,5, která primárně studovala variabilitu chůze, popisuje výrazně pomalejší rychlost chůze a kratší délku kroku u osob chodících s pomůckou (Socie and Sosnoff 2013). Významně prodlouženou fázi dvojí opory u osob s EDSS 4,0-6,0 při vyšetření systémem GAITRite popisuje také studie autorů Sosnoff a spol. (Sosnoff, Weikert et al. 2011). Oproti předchozím studiím nebyl v naší studii zaznamenán významný rozdíl v šířce kroku mezi jednotlivými stupni EDSS (Socie and Sosnoff 2013). Tento rozdíl může být způsoben designem studie, kdy většina předchozích studií hodnotila parametry chůze u osob s RS oproti zdravým kontrolám. Limitem naší studie je absence hodnocení spasticity dolních končetin, která může negativně šířku kroku ovlivňovat. Mezi další limity by mohlo patřit chybějící subjektivní hodnocení chůze a fakt, že probandi nebyli sledováni longitudinálně.

Závěr (studie 1 a 2)

Naše studie osvětlují, jak se s narůstajícím EDSS mění jednotlivé parametry chůze. S progresí neurologického nálezu se změny objevují ve všech parametrech chůze, nenarůstají však lineárně. U osob s minimálním neurologickým nálezem (EDSS 0-1,5) nalézáme při běžné chůzi především prodlouženou fázi dvojí opory. Ostatní změny jako je snížení rychlosti chůze, kadence a zkrácení délky kroku oproti zdravým kontrolám se objevují pouze při maximální rychlosti chůze.

U osob se střední neurologickou disabilitou (EDSS 3,5) se pak fáze dvojí opory oproti předchozím stupňům EDSS významně prodlužuje. Také délka kroku se od stupně EDSS 2,0 s každým dalším stupněm EDSS významně zkracuje. U pacientů, kteří mají omezený dosah chůze na 200 metrů bez pomůcky a odpočinku (EDSS 5,0), dochází také k významnému prodlužování doby trvání kroku. Pacienti, kteří již při chůzi potřebují pomůcky (EDSS 6,0-6,5), ztrácejí schopnost prodloužit délku kroku. Také potřebují delší čas pro vykonání kroku. Ztrácejí tedy schopnost zrychlení chůze a jejich rychlost chůze u EDSS 6,5 je stejná při běžné i maximální rychlé chůzi. Rychlost chůze se postupně s narůstající neurologickou disabilitou snižuje, a tím se postupně zmenšuje rozdíl mezi běžnou a maximální rychlou chůzí. Prvním fenoménem, který je spojen se snižující se rychlostí chůze, je zkrácení délky kroku.

Studie 3: Novotna K, Rusz J, Kubala Havrdova E, Lizrova Preiningerova J: Why patients with multiple sclerosis perceive improvement of gait during treatment with Natalizumab? Journal of Neural Transmission 2019;126(6):731-737

(vztahuje se k hypotéze 2)

Úvod

Pro pacienty s relaps-remitentní RS představuje farmakoterapie lékem natalizumab možnost eskalační léčby v případě, že je pacient nedostatečně stabilizován na léčích první volby (interferony nebo glatiramer acetát) (Kappos, Bates et al. 2011). Natalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti alfa-4 podjednotce integrinu s vysokou schopností blokovat vstup lymfocytů do mozkové tkáně. (Havrdová E. et al., 2013). Díky tomu dochází ke snížení zánětlivé aktivity a poklesu ročního výskytu atak onemocnění až o 68 %, snížení akumulace nových zánětlivých ložisek až o 83 % a zabránění progresu onemocnění až o 54 % (Polman, O'Connor et al. 2006). Pozitivní přínos léčby natalizumabem zejména na parametry MR a také na neurologický nález pacientů byl popsán v mnoha studiích (Kappos, Bates et al. 2011, Cadavid, Jurgensen et al. 2013, Butzkueven, Kappos et al. 2014, O'Connor, Goodman et al. 2014). Předchozí studie se však zaměřovaly především na hodnocení míry zánětlivého poškození a progresu neurologického nálezu, které objektivizovaly mimo jiné také díky sledování chůze pomocí testu T25FW. Několik menších studií hodnotilo také vliv této farmakoterapie na kognitivní funkce a únavu (Iaffaldano, Viterbo et al. 2012, Allali, Laidet et al. 2014, Kunkel, Fischer et al. 2015). V naší prospektivní studii nás zajímalo, jak přesně se změní časoprostorové parametry chůze u pacientů, kteří byli z důvodu vyšší aktivity onemocnění eskalováni na lék Natalizumab (Tysabri®).

Metodika

Do studie byli zařazeni pacienti s RS, u kterých byla zahájena léčba pomocí léku natalizumab v období mezi dubnem 2012 až prosincem 2014. Všichni zařazení pacienti podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí VFN. Následně absolvovali vyšetření časoprostorových parametrů běžné a maximálně rychlé chůze pomocí GAITRite (hodnotili jsme parametr rychlost chůze, délka kroku, čas trvání kroku a fázi trvání dvojí opory). Dále byl hodnocen jejich výkon v testu T25FW a subjektivně

vnímané potíže při chůzi (pomocí dotazníku MSWS-12). Vyšetření chůze se opakovalo vždy po 3 měsících do dosažení minimální doby 12 měsíců na léčbě (baseline, 3.měsíc, 6.měsíc, 9.měsíc a 12. měsíc). Pro statistické vyhodnocení byla využita pouze data těch pacientů, kteří měli alespoň minimální subjektivně vnímané omezení chůze (> 13 bodů v MSWS-12).

Jelikož jsou všechny parametry chůze normálně rozložené (hodnoceno Kolmogorov–Smirnov testem), byl efekt natalizumabu na chůzový výkon v čase (baseline, měsíc 3, 6, 9, a 12) statisticky testován pomocí jednorozměrné analýzy rozptylu pro opakovaná měření. Post hoc Fisherova difference (nejmenších čtverců) byla aplikována pro porovnání parametrů chůze mezi baseline a po 1 roku terapie. Bonferroniho korekce pro vícečetné testování byla aplikována. V sekundární analýze se hodnotily změny proměnných v čase pomocí lineární regrese. Pearsonův korelační koeficient byl použit pro hodnocení lineárního vztahu mezi změnami a klinickými parametry (věk, EDSS).

Výsledky

Celkem 78 osob s RR RS bylo zařazeno do studie. Z toho 11 osob nesplnilo podmínku minimálního subjektivně vnímaného postižení chůze, a proto nebyly dále sledovány. Dalších 17 pacientů bylo v průběhu sledování vyřazeno z důvodu: změny léčby ($n=10$), ortopedických komplikací ($n=1$), nespolupráce při vyšetření chůze ($n=2$), nesplnění podmínky 12měsíčního sledování chůze ($n=4$). Pro finální analýzu zůstalo celkem 50 osob, které splnily podmínku 12 měsíců léčby přípravkem natalizumab a na počátku léčby subjektivně vnímali omezení své chůze. Všechny analyzované osoby měly relaps remitentní formu RS. Průměrný věk byl 39,5 roku (SD 7,8), s průměrnou dobou trvání onemocnění 9,7 roku (SD 6,6), průměrným EDSS 3,3 (SD 0,9), medián EDSS 3,5 (rozsah 1,5-5). Po 1 roce léčby přípravkem Natalizumab bylo průměrné EDSS stále 3,3 (SD 1), medián EDSS 3,5 (rozsah 1,5-5,5).

Subjektivní potíže při chůzi (hodnocené pomocí MSWS-12) se během 12 měsíců léčby významně zlepšily ($p < 0,001$). V testu rychlé chůze na 25 stop (T25FW) však během 12 měsíců léčby k významné změně nedošlo ($p=1.0$). Analýza podrobných časoprostorových parametrů pomocí GAITRite odhalila, že při běžné chůzi došlo k významnému prodloužení délky kroku ($p < 0,001$), a tím významnému zvýšení rychlosti běžné chůze ($p < 0,001$). Také při rychlé chůzi došlo k prodloužení délky kroku ($p=0,01$)

a zkrácení fáze dvojí opory ($p=0,01$). Nedošlo však k signifikantnímu zvýšení rychlosti rychlé chůze ($p=0,1$).

Při porovnání individuálních parametrů došlo u 70 % ($n=35$) sledovaných pacientů k subjektivně vnímanému zlepšení chůze. Průměrně došlo ke zlepšení o 8,29 bodů v testu MSWS-12.

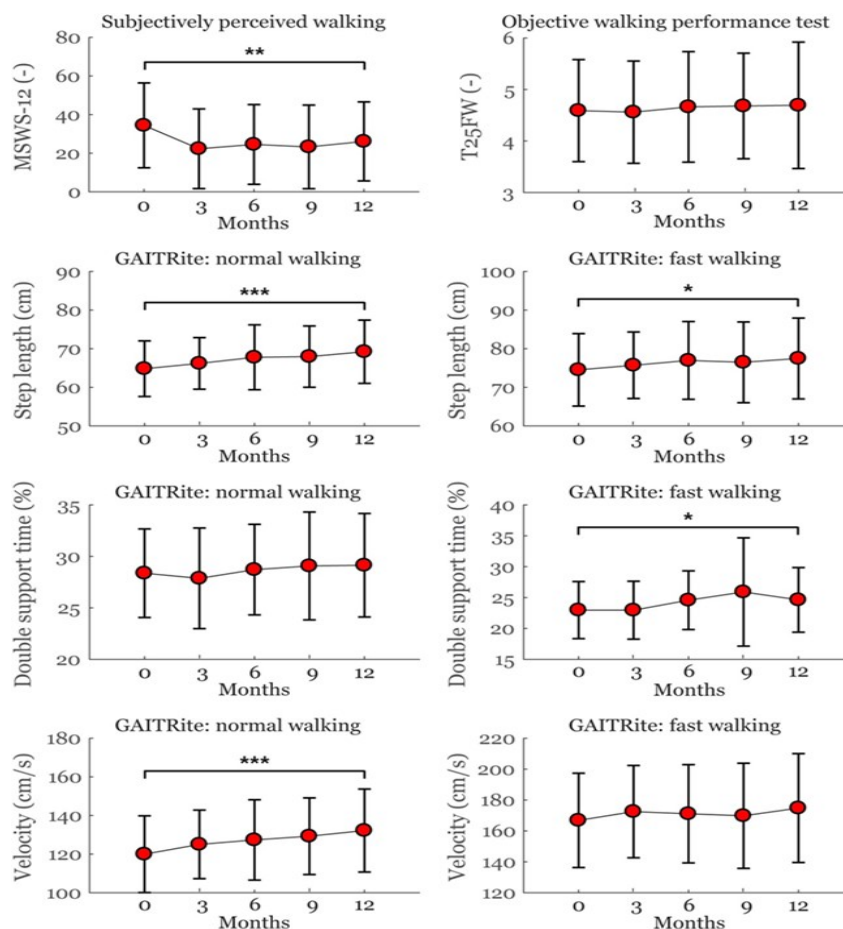
Tabulka 6 - Vyšetřované parametry chůze během terapie lékem natalizumab

Parametry chůze (n=50)	Baseline Průměr (SD)	Po 3 měsících terapie	Po 6 měsících terapie	Po 9 měsících terapie	Po 12 měsících terapie
MSWS-12 (raw skóre)	28,52 (10,55)	22,60 (9,88)	23,93 (9,96)	22,91 (9,89)	24,54 (9,82)
T25FT (sec)	4,59 (0,99)	4,54 (1,0)	4,67 (1,07)	4,64 (0,95)	4,69 (1,22)
Běžná chůze					
Čas trvání kroku LDK (sec)-běžná chůze	0,54 (0,05)	0,53 (0,05)	0,53 (0,04)	0,72 (1,27)	0,52 (0,05)
Čas trvání kroku PDK (sec)-běžná chůze	0,54 (0,07)	0,53 (0,05)	0,54 (0,05)	0,53 (0,05)	0,53 (0,05)
Délka kroku LDK (cm)-běžná chůze	64,81 (7,19)	66,21 (6,83)	67,75 (8,49)	68,19 (8,03)	69,21 (8,17)
Délka kroku PDK (cm)-běžná chůze	64,49 (6,91)	66,31 (6,79)	67,61 (7,46)	68,63 (7,68)	69,14 (7,96)
Fáze dvojí opory LDK (%) -běžná chůze	28,36 (4,29)	27,80 (4,94)	28,71 (4,44)	28,66 (4,81)	29,13 (5,02)
Fáze dvojí opory PDK (%) -běžná chůze	28,82 (4,52)	27,79 (4,94)	28,51 (4,26)	28,75 (4,38)	29,52 (5,57)
Rychlost chůze (cm/sec) běžná chůze	119,95 (19,86)	125,3 (18,06)	126,94 (20,8)	129,56 (19,29)	132,21 (21,5)
Kadence (počet/min) běžná chůze	122,99 (84,36)	114,57 (12,79)	112,86 (10,76)	113,49 (9,8)	114,27 (10,13)
Rychlá chůze					
Čas trvání kroku LDK (sec)-rychlá	0,45 (0,05)	0,44 (0,05)	0,45 (0,05)	0,46 (0,07)	0,45 (0,05)

chůze					
Čas trvání kroku PDK (sec)-rychlá chůze	0,45 (0,05)	0,44 (0,05)	0,45 (0,05)	0,45 (0,04)	0,45 (0,06)
Délka kroku LDK (cm)-rychlá chůze	74,52 (9,38)	75,75 (8,79)	76,96 (10,17)	76,92 (10,54)	77,47 (10,46)
Délka kroku PDK (cm)-rychlá chůze	74,68 (9,44)	75,86 (9,37)	76,9 (10,03)	77,06 (10,25)	77,76 (10,42)
Fáze dvojí opory LDK (%) -rychlá chůze	22,97 (4,62)	22,82 (4,72)	24,58 (4,79)	25,83 (9,2)	24,62 (5,22)
Fáze dvojí opory PDK (%) -rychlá chůze	24,0 (5,8)	23,15 (4,62)	24,53 (4,75)	25,69 (7,16)	24,71 (5,14)
Rychlost chůze (cm/sec) rychlá chůze	166,83 (30,52)	173,07 (30,32)	170,58 (31,92)	170,93 (33,33)	174,79 (35,23)
Kadence (počet/min) rychlá chůze	133,65 (14,65)	136,49 (14,89)	132,5 (13,63)	132,2 (15,71)	132,2 (14,74)

Pramen: vlastní zpracování.

Obrázek 15 – Vývoj měřených parametrů chůze v čase



Pramen: vlastní zpracování

Diskuse

Naše observační studie sledující skupinu pacientů s RR RS v běžné klinické praxi, kteří zahájili léčbu přípravkem Tysabri® (natalizumab), zaznamenala subjektivní zlepšení chůze a také identifikovala, jaké změny časoprostorových parametrů chůze jsou s tímto spojeny. Při běžné rychlosti chůze jsme zaznamenali prodloužení délky kroku a zvýšení rychlosti. Během maximální rychlé chůze došlo také k prodloužení délky kroku a zároveň ke zkrácení fáze dvojí opory. Maximální rychlost se však při rychlé chůzi nezvýšila, a proto také nedošlo ke zlepšení v testu T25FW.

Prodloužení délky kroku je významným klinickým parametrem a v naší předchozí studii jsme demonstrovali, jak se délka kroku zkracuje s progresí neurologického nálezu (Lizrova Preiningerova, Novotna et al. 2015). Nález zkrácení fáze dvojí opory je možné

interpretovat jako zlepšení rovnováhy při chůzi nebo subjektivní zlepšení rovnováhy a snížení strachu z pádu (Maki 1997).

Naše studie byla první, která sledovala časoprostorové parametry chůze na větším vzorku pacientů s RS léčených natalizumabem. Dosud byla realizovaná pouze jedna menší studie, která sledovala parametry běžné chůze a chůze s přidaným kognitivním úkolem (dual task) u 9 pacientů léčených 12 měsíců lékem natalizumab. V této studii nedošlo ke zlepšení při běžné chůzi. Chůze s přidaným kognitivním úkolem pak vykazovala zvýšení rychlosti a délky kroku (Allali, Laidet et al. 2014).

Většina předchozích studií se zaměřovala na hodnocení chůze pouze pomocí nejběžnějšího testu T25FW (Cadavid, Jurgensen et al. 2013, Voloshyna, Havrdova et al. 2015). Na rozdíl od předchozích studií jsme nezaznamenali významné zlepšení v testu rychlé chůze T25FW. Tento nesoulad ve výsledcích může být způsoben odlišnou demografickou charakteristikou probandů. Průměrná míra neurologického postižení v našem souboru byla 3,3 EDSS. Zatímco u předchozích studií byla míra neurologického postižení probandů vyšší (EDSS 5,6 ve studii DELIVER, EDSS 5,2 ve studii IMPACT a průměrné EDSS 4,1 ve studiích SENTINEL a AFFIRM (Cadavid, Jurgensen et al. 2013). U pacientů s vyšší neurologickou disabilitou a pomalejší rychlostí chůze v T25FW mohlo po léčbě natalizumabem dojít k výraznějšímu zlepšení rychlosti chůze (Voloshyna, Havrdova et al. 2015).

Pozitivní ovlivnění parametrů chůze, které jsme v naší studii zaznamenali, je probandy vnímáno jako subjektivní snížení obtíží při chůzi (snížení skóre v dotazníku MSWS-12). Průměrně došlo ke zlepšení o 8,29 bodů. Tato změna je nejen statisticky signifikantní, ale je považována také za klinicky významnou (Mehta, McNeill et al. 2015, Motl, Putzki et al. 2015). Vzhledem k tomu, že MSWS-12 silně koreluje s energetickou náročností chůze (Motl, Dlugonski et al. 2010), jsou naše výsledky srovnatelné s výsledky jiných studií, kdy bylo po léčbě natalizumabem zaznamenáno snížení únavy (Iaffaldano, Viterbo et al. 2012, Penner, Sivertsdotter et al. 2015).

Závěr

V naší observační studii se podařilo prokázat pozitivní vliv biologické léčby (tedy léku, který přímo ovlivňuje zánětlivou odpověď imunitního systému) na chůzi u osob s RR RS. Konkrétně jsme hodnotili parametry chůze po léčbě preparátem natalizumab (Tysabri®), který je považován za eskalační léčbu při selhání léčby první linie. Po 12 měsících léčby jsme zaznamenali statisticky významné zlepšení subjektivně vnímaných potíží při chůzi, prodloužení délky kroku a zvýšení rychlosti během normální chůze. U maximálně rychlé chůze došlo také k prodloužení délky kroku a zkrácení fáze dvojí opory během krokového cyklu. Podařilo se nám tedy nalézt objektivně měřitelné koreláty subjektivně vnímaného zlepšení.

Studie 4: Novotna K, Lizrova Preiningerova J, Sobisek L, Kubala Havrdová E: What variability of treatment effect of fampridine can we expect in people with multiple sclerosis? Journal of Multiple Sclerosis 2017; 4:206. doi:10.4172/2376-0389.1000206

(vztahuje se k hypotéze 2)

Úvod

Poruchy chůze jsou jedním z nejvíce limitujících symptomů, které provází onemocnění RS. Jedinou cílenou symptomatickou léčbu, která je indikována při poruchách chůze při RS, představuje léčivý přípravek fampridine (Fampyra®). Fampridine je blokátor kalciových kanálů, který dočasně (po dobu svého působení v organismu) obnovuje vedení akčního potenciálu poškozenými nervovými vlákny. Léčivý přípravek fampridine byl v roce 2011 schválen Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency-EMA) pro terapii poruch chůze u osob s RS s mírou neurologického postižení 4,0-7,0 EDSS (Mathiesen and Sorensen 2013). Z léčby profitují pouze někteří pacienti s RS (tzv. responders). Nejsou však známy žádné klinické markery, podle kterých by bylo možné případnou pozitivní odpověď na léčbu u pacientů predikovat. Je však doporučeno hodnotit odpověď na léčbu pomocí testu krátké rychlé chůze (T25FW). V předchozích studiích byla pozitivní odpověď na léčbu definována jako zvýšení rychlosti chůze během prvních 14 dnů podávání léku fampridine oproti rychlosti chůze v období před léčbou (Prosperini, Giannì et al. 2014, Keune, Cocks et al. 2015). Průměrně došlo ke zlepšení u 38,8 % pacientů (u 34,8 % pacientů ve studii MS-F203 a u 42,9 % pacientů ve studii MS-F204). Celkové průměrné zvýšení rychlosti chůze o 25,3 % (ve studii MS-F203) (Goodman, Brown et al. 2009) a o 26,2% (ve studii MS-F204) (Goodman, Brown et al. 2010).

Cílem naší retrospektivní studie bylo porovnat míru efektu na zvýšení rychlosti chůze u osob s různou mírou neurologické disability v běžné klinické praxi.

Metodika

Do studie byli zařazeni pacienti s klinicky stabilní RS s EDSS 4,0-7,0, kterým byla ošetřujícím neurologem doporučena možnost vykoušet terapii pomocí fampridinu pro

možnost ovlivnění obtíží při chůzi v období od ledna 2013 do dubna 2014. Léčba pomocí léku fampridine není v ČR hrazena z veřejného zdravotního pojištění, proto si pacienti, kteří měli o vyzkoušení této léčby zájem, museli uhradit lék jako samoplátci.

Pro vyšetření chůze byly využity běžné klinické testy chůze: Timed 25 - foot walk test (T25FW), Timed Up and Go test (TUG) a test výstupu na schůdek (součást testu Berg Balance Scale). Vyšetření chůze provedl fyzioterapeut specialista na problematiku neurorehabilitace u RS. Pacienti byli vyšetřeni před orálním podáním léku a následně po 3 hodinách, kdy je dosaženo maximální plazmatické koncentrace léčiva v organismu, a tedy lze předpokládat maximální terapeutický efekt (Vollmer and Henney 2009). Kromě objektivního hodnocení efektu léčiva byli pacienti požádáni také o subjektivní hodnocení efektu pomocí 5stupňové Likertovy škály (od stupně 5 - výrazné zlepšení po stupeň 1 - zhoršení).

Vylučovacím kritériem ze studie byl relaps onemocnění v posledních 60 dnech a jiné onemocnění nebo úrazy ovlivňující chůzi. Mezi vylučovací kritéria pro zahájení léčby fampridinem patří epilepsie a onemocnění ledvin. Všichni probandi podepsali informovaný souhlas schválený etickou komisí VFN.

Popisná statistika (průměr a směrodatná odchylka) sledovaných charakteristik byla spočítána pro každou podskupinu (danou pohlavím, RS fenotypem a EDSS). Korelace byla hodnocena Spearmanovým korelačním koeficientem. Párové srovnání absolutní změny ve step test bylo statisticky testováno Tukey a Kramer testem s Tukey-Dist aproximací pro nezávislé výběry. Analýza byla provedena ve statistickém systému R (www.r-project.org).

Výsledky

Celkem bylo do studie zařazeno 131 osob s RS (15 s PP RS, 40 s SP RS a 76 s RR RS). Z tohoto počtu bylo 58 % žen. Průměrný věk probandů byl 48 let (SD 9,8) s průměrnou dobou trvání nemoci 19,8 let (SD 8,6).

Průměrné zvýšení rychlosti chůze v testu T25FW bylo 11 % (u osob s EDSS 4,0), 15 % (u osob s EDSS 4,5), 19 % (u osob s EDSS 5,0) a 20 % (u osob s EDSS 5,5). Osoby, které při chůzi používají jednostrannou oporu (EDSS 6,0) dosáhly průměrného zvýšení

rychlosti o 19 %. Osoby s nutností oboustranné opory při chůzi pak zvýšení rychlosti o 18 % (EDSS 6,5) a 23 % (EDSS 7,0).

V ostatních testech byla míra zlepšení obdobná. V testu TUG se míra zlepšení pohybovala od 14 do 22 %. Naopak v testu výstupu na schod dosáhla největšího zlepšení skupina pacientů s nejnižší disabilitou a někteří pacienti s vyšší mírou disability nebyli schopni pro spasticitu dolních končetin tento test vykonat. Mezi zlepšením výkonu v testu T25FW a TUG byla silná pozitivní korelace ($r=0,68$, $p<0,0001$). Mezi věkem pacientů a zlepšením v testech naopak korelace nalezena nebyla ($p=0,957$) ani mezi dosaženým zlepšením v T25FW a v EDSS ($p=0,623$).

Při subjektivním hodnocení efektu pacienti 57 % ($n=74$) vnímalo výrazné nebo jasné zlepšení (hodnotili stupněm 5 a 4). Celkem 25 % ($n=33$) vnímalo mírné zlepšení nebo si nebylo jisto a 18 % ($n=24$) subjektivně nevnímalo žádnou změnu nebo zhoršení. Ošetřující neurolog však nezaznamenal u žádného z pacientů objektivní zhoršení stavu.

Diskuse

Naše studie se snažila zhodnotit efekt symptomatického léku Fampridine na zlepšení chůze u pacientů s RS v běžné klinické praxi. Závěry randomizovaných kontrolovaných studií prokazující efekt farmakoterapie nejsou do běžné klinické praxe zcela přenositelné, protože v nich je efekt testován na pečlivě vybraném vzorku pacientů. Předchozí studie se omezovaly na pacienty s výkonem 8–45 sekund v testu T25FW a zdálo se, že výchozí rychlost chůze nemá na míru zlepšení při terapii Fampridinem vliv (Goodman, Brown et al. 2009, Goodman, Brown et al. 2010). Výsledky naší studie však nasvědčují, že možná míra zlepšení je determinována mírou neurologického postižení a z něj vyplývajícího omezení chůze. Z našeho celkového počtu 131 probandů dosáhlo 44 pacientů (34 %) zvýšení rychlosti chůze o 20 %, které je považováno za klinicky významné (Kaufman, Moyer et al. 2000). Při pohledu na jednotlivé skupiny pacientů podle EDSS však pouze 1 z 19 (5 %) probandů s EDSS 4,0 dosáhl tohoto zlepšení. Zatímco ve skupině probandů s vyšší neurologickou disabilitou (EDSS 6,0-6,5) dosáhlo hranice klinicky významného zlepšení 41 % a 40 % probandů. Tento rozdíl mezi našimi výsledky a výsledky předchozích studií je způsoben širším rozpětím výchozího výkonu v T25FW u našich probandů (od 4,12 sekund po 181 sekund). Byli tak zahrnuti pacienti s lepší i výrazně horší chůzí než v předchozích randomizovaných studiích. Například u

pacientů s EDSS 4,0 (s průměrným výkonem v T25FW 5,9 sekund) a u pacientů s EDSS 4,5 (s průměrným výkonem 7 sekund) by v případě požadovaného zlepšení o 20 % došlo ke zlepšení na 4,7 a 5,6 sekund. To by však téměř odpovídalo výkonu zdravých osob, což zřejmě není u pacientů se střední mírou neurologického poškození reálné. Proto jsme v rámci hodnocení této studie považovali u pacientů s EDSS 4,0 i zlepšení o 11 % v testu T25FW za klinicky významné (pokud zároveň došlo ke zlepšení i v ostatních testech). Zřejmě by tedy bylo vhodnější objektivizovat terapeutický efekt léku na hybnost dolních končetin pomocí jiného testu, jakým může být například námi zvolený funkční test výstupu na schod nebo test dymické rovnováhy při chůzi TUG, který byl využíván například také ve studii MOBILE (Hupperts, Lycke et al. 2016). U skupiny osob se středním neurologickým poškozením (EDSS 4,0 a 4,5) se zdá být standardizovaný test TUG pro objektivizaci efektu vhodnější.

Počet pacientů, kteří subjektivně vnímali zlepšení, byl vyšší než v předchozích studiích (Goodman, Brown et al. 2014). To je podle našeho názoru způsobeno nadměrným pozitivním očekáváním a absencí zaslepení (pacienti věděli, že dostávají účinnou látku a ne placebo).

Oproti předchozím studiím jsme také zvolili testování v rámci jedné klinické návštěvy. Na základě znalosti farmakokinetiky léku víme, že maximální koncentrace účinné látky v plazmě je dosaženo po 3,3-3,9 hodinách (Vollmer and Henney 2009) a tato možnost byla pro probandy jednodušší.

Závěr

V naší studii, která hodnotila míru efektu léku Fampyra na zlepšení chůze v běžné klinické praxi, jsme zaznamenali zvýšení rychlosti v testu T25FW od 10,7-23,5 %, v testu TUG 14,4-22,9 %. Také ve funkčním testu výstupu na schod jsme zaznamenali zlepšení. Celkově došlo ke klinicky významnému zlepšení u 34 % našich probandů, což odpovídá výsledkům předchozích randomizovaných studií. Na rozdíl od nich jsme však prokázali efekt na širším vzorku pacientů (včetně pacientů s nižším i výrazně vyšším výkonem v krátkém testu chůze). Podařilo se nám tedy ukázat možnosti funkčního zlepšení mobility u osob s RS s postižením chůze po podání léku fampridine (Fampyra®) a také možnosti jejího testování.

Závěr k hypotéze 2 (studie 3 a 4)

Podařilo se nám na příkladu pacientů s RR RS léčených lékem natalizumab, že pomocí cílené farmakologické léčby je možné dosáhnout mírného zlepšení parametrů chůze. Tyto parametry tak potvrzují a vysvětlují subjektivně vnímané zlepšení chůze, které někteří pacienti pocítují.

U některých pacientů s již přítomným poškozením chůze, je pak možné pomocí symptomatické léčby lékem fampridine dosáhnout zlepšení ve funkčních testech chůze. Ne všichni pacienti s RS s poruchami chůze jsou však pro tuto léčbu vhodní (ne všichni na léčbu pozitivně odpovídají). Funkční vyšetření pomocí testů chůze však může pomoci již po prvním podání léku ozřejmit míru terapeutické odpovědi a pomoci tak lékařům v rozhodnutí ohledně preskripce této symptomatické léčby.

Studie 5: Novotna K, Sucha L, Kalincik T, Reznicek P, Sobisek L, Hoskovcova M, Kubala Havrdova E: Circuit training can have positive impact on muscle strength, balance, depression and fatigue in multiple sclerosis patients: a randomized controlled study. United Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2019; 1(1): 1-8.

(vztahuje se k hypotéze 3)

Úvod

V minulosti bylo tradičně cvičení a pohybová aktivita osob s RS omezována z důvodu obavy před exacerbací onemocnění. V posledních 15 letech však bylo mnoha studiemi prokázáno, že pravidelné cvičení je pro osoby s RS nejen bezpečné, ale navíc přináší významné zdravotní benefity (Petajan, Gappmaier et al. 1996, Rietberg, Brooks et al. 2005, Tallner, Waschbisch et al. 2012). Mezi tyto významné benefity patří zvýšení kondice a svalové síly a má také potenciál pozitivně ovlivnit symptomy RS (Latimer-Cheung, Ginis et al. 2013, Motl and Sandroff 2015, Platta, Ensari et al. 2016, Motl, Cohen et al. 2017). Mezi nejčastěji využívané a popisované formy cvičení u RS patří vytrvalostní (aerobní) a posilovací trénink.

Vytrvalostní aerobní trénink pomáhá ke zvýšení celkové kardiorespirační kondice (Petajan, Gappmaier et al. 1996), snížení únavy (Oken, Kishiyama et al. 2004, Rasova, Havrdova et al. 2006), zlepšení kvality života (Petajan, Gappmaier et al. 1996, Mostert and Kesselring 2002, Oken, Kishiyama et al. 2004) a u některých studií také ke zlepšení funkční mobility (Romberg, Virtanen et al. 2004). Doporučení pro aerobní trénink u RS se shodují na frekvenci cvičení 2 - 3krát týdně, o intenzitě 60-80% maximální TF (pokud není možné TF přesně určit, tak se využívá subjektivní vnímání zátěže 11-14 podle Borgovy škály) a délce trvání 10-40 minut (Petajan and White 1999, Dalgas, Stenager et al. 2008). Pro osoby s výraznými symptomy (zejména nadměrnou únavou) se doporučuje intermitentní trénink s pravidelnými přestávkami (White and Dressendorfer 2004).

Posilování (nejčastěji s využitím progresivního zvyšování zátěže) vede u osob s RS ke zvýšení svalové síly (Dalgas, Stenager et al. 2009, Dodd, Taylor et al. 2011), nárůstu svalových vláken (Dalgas, Stenager et al. 2010), snížení únavy (Dalgas, Stenager et al.

2010, Dodd, Taylor et al. 2011), zlepšení mobility (Dalgas, Stenager et al. 2009), pozitivnímu ovlivnění nálady a zlepšení kvality života (Dalgas, Stenager et al. 2010). Pro posilovací trénink jsou využívány činky, pružné gumy, posilovací stroje nebo pouze váha vlastního těla. Nejčastější tréninková doporučení zahrnují 4-8 cviků na procvičení celého těla, s počtem opakování cviku 8 - 15krát v jedné sérii bez přestávky, podle zdatnosti cvičence 1-3 série (White and Dressendorfer 2004, Dalgas, Stenager et al. 2008).

Kombinace obou typů tréninků (ať již v rámci jedné tréninkové lekce nebo střídání lekcí aerobního a posilovacího tréninku) nebyla dosud ve studiích příliš využívána. Dostupné studie popisují zvýšení svalové síly (Romberg, Virtanen et al. 2005, Wens, Dalgas et al. 2015), vytrvalosti (Wens, Dalgas et al. 2015) a zlepšení funkční mobility (Romberg, Virtanen et al. 2005).

Žádná z předchozích studií však nesledovala vliv kombinovaného cvičení formou kruhového tréninku u většího počtu osob s RS. Kruhový trénink se tradičně využívá u sportovců jako forma komplexního tréninku, kdy se v krátkých intervalech střídají jednotlivá cvičební stanoviště. U malé skupiny osob s RS byl popsán pozitivní efekt funkčně zaměřeného kruhového tréninku (Sethy, Bajpai et al. 2010, Chisari, Venturi et al. 2014, Straudi, Martinuzzi et al. 2014).

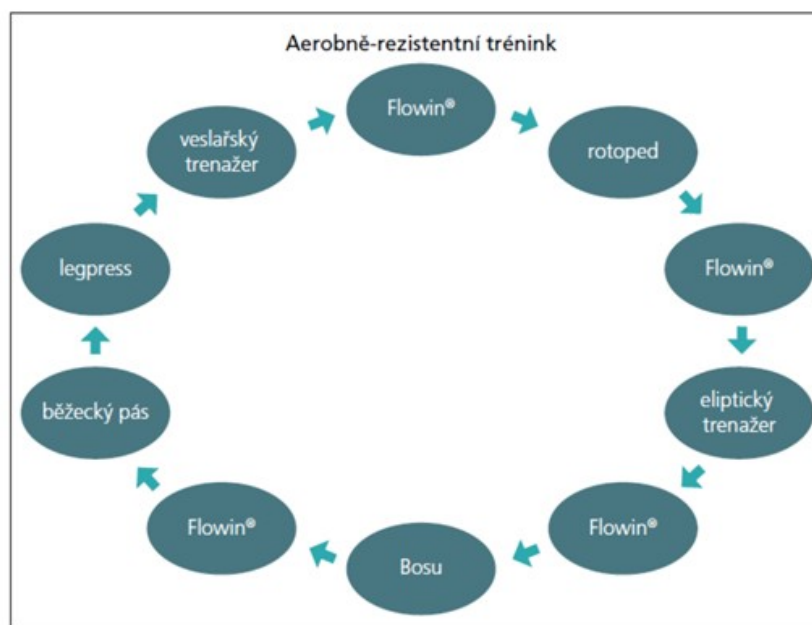
Cílem naší studie tedy bylo zhodnotit efekt kruhového tréninku s využitím fitness strojů pro aerobní trénink a posilovacích cvičebních pomůcek.

Metodika

Do studie byli zařazeni pacienti s klinicky definitivní RS, kteří byli dlouhodobě klinicky stabilní, s mírou neurologického postižení EDSS od 1,0 do 6,0. Podmínkou zařazení do studie bylo schválení pohybové aktivity ošetřujícím neurologem a schopnost navštěvovat skupinová cvičení v tělocvičně Neurologické kliniky 1.LF UK a VFN. Vylučovací kritéria zahrnovala a) ataku onemocnění v posledních 30 dnech, b) jiná ortopedická nebo interní onemocnění, která limitují možnosti pohybových aktivit, c) těhotenství, d) kognitivní dysfunkce limitující porozumění cvičebním pokynům. Studie byla schválena etickou komisí VFN a všichni probandi podepsali informovaný souhlas.

Probandi byli následně náhodně rozděleni do 2 cvičebních skupin: kombinovaný aerobně-posilovací kruhový trénink a posilovací kruhový trénink. Obě skupiny absolvovaly 12týdenní tréninkový program o frekvenci cvičení 2krát týdně, 60 minut (5 minut rozezhřátí, 45 minut vlastní cvičení a 15 minut strečink) v malé skupině 5 osob pod supervizí fyzioterapeuta. Intenzita cvičení byla určena pomocí subjektivního vnímání zátěže pomocí Borgovy škály mezi stupni 11-13 (Cleland, Ingraham et al. 2016). Kombinovaný aerobně-posilovací trénink zahrnoval aerobní stanoviště s délkou trvání 3 minuty (chůze na páse, veslařský trenažér, rotoped, eliptický trenažér a výstup na bosu), která se střídala s posilovacími stanovišti o délce trvání 1 minutu (leg press, flexe a extenze kyčle proti odporu, abdukce a addukce proti odporu s využitím pomůcky Flowin®, posilování břišních svalů, squaty, posilování svalů paží). Posilovací kruhový trénink zahrnoval pouze posilovací stanoviště. Mezi jednotlivými cvičebními stanovišti byla cca 20 sekund pauza pro přesun z jednoho stanoviště na druhé.

Obrázek 16 - Kombinovaný kruhový trénink



Pramen: z vlastní publikace Keclíková a spol. (2014)

Tabulka 7 - Borgova škála

6	
7	Velmi, velmi lehká
8	
9	Velmi lehká
10	
11	Lehká
12	
13	Poněkud těžká
14	
15	Težká
16	
17	Velmi těžká
18	
19	Velmi velmi těžká
20	

Pramen: Cleland et al. (2016)

Komplexní vyšetření absolované před začátkem tréninku, po 12 týdnech tréninku a po dalších 12 týdnech bez tréninku obsahovalo objektivní vyšetření prováděné fyzioterapeutem (vyšetření svalové síly dynamometrem vsedě, funkční testy chůze-T25FW, TUG a vytrvalostní test chůze na 4 minuty, vyšetření rovnováhy pomocí systému Balance Master NeuroCom® -test sensorické organizace (SOT)(Pletcher, Williams et al. 2017)). Dále pak subjektivní hodnocení pacientů s využitím standardizovaných dotazníků (únava: pomocí dotazníku Modified Fatigue Impact Scale-MFIS, deprese: pomocí dotazníku Beck Depression Inventory, kvalita života: pomocí dotazníku SF-36). Proveditelnost tréninku a compliance pacientů byla hodnocena prostřednictvím záznamu o docházce.

Statistická analýza byla provedena ve statistickém systému R. Lineární regresní modely se smíšenými efekty byly použity pro porovnání výsledků mezi spárovanými pacienty, kde ID patientského páru vstoupilo do modelu jako grupovací proměnná a časový okamžik (0, 3, nebo 6 měsíců) jako indikátor času. Efekt času na rozdílnost mezi spárovanými léčenými skupinami byl studován se zahrnutím časového okamžiku jako fixní efekt. Nebyl nalezen rozdíl ve 2 cvičicích režimech, a proto jsme kombinovali dvě skupiny za účelem hodnocení změny ve 3. a 6. měsíci oproti baseline, a v 6. měsíci oproti 3. měsíci. Obdobné modely se smíšenými efekty s patientským ID jako grupovací proměnnou a časovým okamžikem jako fixní efekt byly použity. Tyto modely byly adjustovány podle věku, pohlaví, BMI, EDSS, délku nemoci a trénovací

režim. Statistické testování proběhlo na 5 % hladině významnosti po aplikaci Benjamini-Hochberg korekce pro vícečetné testování.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 50 osob (6 mužů), s průměrným věkem 42,3 let (SD 10,8), průměrnou délkou trvání onemocnění 12,8 let (SD 9,1) a mírou neurologického postižení vyjádřenou Kurtzkeho škálou EDSS 1,0-6,0, median EDSS 3,5. Skupina s kombinovaným kruhovým tréninkem a posilovacím tréninkem měla srovnatelné zastoupení mužů, srovnatelný věk, délku onemocnění a míru neurologického postižení.

Z celkového počtu tři osoby tréninkový program nedokončily a dalších šest osob, které program dokončily, se nedostavilo na follow-up přeměření 12 týdnů po dokončení tréninku. Celková compliance byla více než 80 % (průměrná docházka byla 20 tréninkových hodin z celkového počtu 24 hodin). Při tréninku nebyly zaznamenány žádné zdravotní komplikace ani úrazy.

Protože po absolvování tréninkového programu nebyl nalezen významný rozdíl mezi oběma skupinami u jednotlivých vyšetřovaných parametrů, byly obě skupiny spojeny a posuzovány dohromady jako rozdíl před a po tréninku.

V testu statické rovnováhy s omezením senzorických podnětů (SOT) došlo ke statisticky významnému zlepšení o 3,5 bodu po 12týdenním tréninku ($p=0,10^{-6}$). Zaznamenáno bylo také statisticky významné zvýšení svalové síly flexorů kolenních kloubů o 19,5 N ($p=0,013$) a zvýšení svalové síly extenzorů kolenního kloubu o 33,5 N ($p=0,014$).

V žádném z vyšetřovaných funkčních testů chůze však nedošlo ke statisticky významnému zlepšení ($p>0,80$).

Celkem 46 % probandů mělo při vyšetření před začátkem studie skóre v dotazníku MFIS ≥ 38 bodů, tedy klinicky významné zvýšení únavy. Po 12 týdenním kruhovém tréninku dosahovalo pouze 30 % probandů této klinicky významné únavy. Průměrně došlo ke zlepšení o 4,9 bodu ($p=0,05$). Také došlo v našem souboru došlo ke statisticky významnému snížení deprese ($p=0,01$). V subjektivně vnímané kvalitě života však nedošlo u našich probandů ke statisticky významnému zlepšení.

Zaznamenané statisticky významné zlepšení rovnováhy, svalové síly, únavy a deprese přetrvalo i dalších 12 týdnů po ukončení tréninkového programu.

Podrobné výsledky jsou zobrazeny v tabulce níže.

Tabulka 8 – Výsledky měření před a po absolvování 12 týdenního cvičebního programu

Vyšetřovaný parameter	Baseline před tréninkem Průměr (SD)	Po 12 týdnech tréninku Průměr (SD)	Follow-up po dalších 12 týdnech Průměr (SD)	p-value (po tréninku)	p-value (follow-up)
Svalová síla flexorů kolene (N)	173,63 (67,68)	212,8 (69,43)	208,84 (106,82)	0,013	1,00
Svalová síla extenzorů kolene (N)	368,07 (149,41)	426,91 (140,28)	415,89 (160,68)	0,014	0,98
Vytrvalostní 4 minutový test chůze (m)	318,9 (76,4)	330,2 (75)	320,6 (72,8)	0,88	0,96
T25 FW (sec)	4,69 (1,1)	4,71 (1,0)	4,69 (1,04)	0,95	0,96
TUG (sec)	6,64 (1,6)	6,46 (1,3)	6,48 (1,0)	1,00	1,00
SOT-Sensory orientation test	71,56 (13,63)	76,51 (11,84)	78,62 (11,22)	0,0 10⁻⁶	0,75
MFIS	33,7 (17,4)	28,8 (15,8)	29,2 (15,8)	0,05	1,00
SF-36 fyzická komponenty	50,9 (4,9)	50,6 (4,8)	51,0 (4,5)	0,93	0,87
SF-36 mentální komponenty	47,8 (5,3)	48 (3,7)	47 (4,7)	0,27	0,53
BDI-Beck Depression inventory	10 (7,5)	8,1 (6,4)	7,5 (6,3)	0,01	0,98

Pramen: vlastní zpracování.

Diskuse

Naše studie přináší nové informace ohledně vlivu kruhového tréninku (ať již kombinovaně vytrvalostně-posilovacího nebo pouze posilovacího) u osob s RS s minimální až střední neurologickou disabilitou. Tento typ tréninku je pacienty velmi dobře tolerován a přináší jim významné zdravotní benefity. Konkrétně jsme po třech měsících pravidelného tréninku zaznamenali zvýšení svalové síly dolních končetin, zlepšení rovnováhy ve stoji, snížení únavy a deprese. Bohužel se však toto zvýšení svalové síly neprojevalo jako zlepšení ve funkčních testech chůze a nedošlo také

k ovlivnění subjektivně vnímané kvality života. Pozitivním zjištěním ovšem je, že efekt tréninku může přetrvávat ještě dalších 12 týdnů po ukončení.

Podobné zvýšení svalové síly a snížení únavy zaznamenaly také předchozí studie s obdobnou délkou trvání 10-12 týdnů (Rasova, Havrdova et al. 2006, Briken, Gold et al. 2014). Ačkoli však došlo ke zvýšení svalové síly a zlepšení statické rovnováhy, nepřeneslo se toto zlepšení do funkční mobility. Podobně také Dodd po 10 týdnech posilovacího tréninku s progredující zátěží, který probíhal 2krát týdně, zaznamenal zvýšení svalové síly dolních končetin, ale bez zlepšení funkčních testů chůze (Dodd, Taylor et al. 2011). Naopak jiné studie využívající aerobní nebo posilovací trénink popisují zlepšení mobility ve funkčních testech chůze (Kileff and Ashburn 2005, McCullagh, Fitzgerald et al. 2008, Dalgas, Stenager et al. 2009, Kerling, Keweloh et al. 2015, Coote, Uszynski et al. 2017). Tento rozdíl může být způsoben odlišnou frekvencí a intenzitou prováděného tréninku. Z animálních studií víme, že pro podporu neuroplasticity a zlepšení hybnosti paretické dolní končetiny jsou zapotřebí tisíce opakovaných pohybů (de Leon, Hodgson et al. 1998, Cha, Heng et al. 2007). Je tedy zapotřebí, aby trénink byl zaměřen na konkrétní úkol/ pohyb, který chceme zlepšit (task oriented) (Kleim and Jones 2008) a dostatečně intenzivní (Prosperini, Piattella et al. 2015). V našem tréninku však byla přímo chůze trénována pouze u cvičebního stanoviště: chůze po běhacím páse a výstup na schod. U ostatních cvičebních stanovišť se také cviky zaměřovaly převážně na dolní končetiny, ale v odlišných pohybech.

Dalším možným vysvětlením absence zlepšení v testech funkční mobility je fakt, že při vstupním vyšetření pouze 38 % účastníků udávalo subjektivně vnímané omezení chůze.

Za klinicky významné zjištění považujeme také fakt, že po obou typech kruhového tréninku došlo ke zlepšení rovnováhy. Poruchy rovnováhy a pády jsou jedním z velmi limitujících symptomů RS (Cameron and Lord 2010), a toto zjištění může být významné při plánování terapeutických intervencí.

Za výhodu cvičení formou kruhového tréninku považujeme také fakt, že na jednotlivých cvičebních stanovištích se cvičí krátce, trénink má tak intermitentní charakter, a je proto velmi dobře tolerován i pacienty s vyšší mírou únavy nebo větším neurologickým postižením. Protože se nám tento typ tréninku velmi osvědčil, využíváme ho i nadále v naší běžné klinické praxi.

Limitem naší studie je malý vzorek probandů a absence kontrolní skupiny bez pohybového tréninku. Vzhledem k již publikovanému množství předchozích studií, které porovnávaly různé cvičební režimy u osob s RS oproti kontrolním skupinám bez tréninku, jsme však považovali efekt pohybové aktivity za dostatečně prokázaný. Proto jsme zvolili raději design porovnávací 2 typy tréninku, abychom si pro klinickou praxi ozřejmili, který je pro pacienty přínosnější a je lépe tolerován. Dalším limitem studie je také nedostatečné zaslepení probandů a vyšetřujících fyzioterapeutů. V rehabilitačních studiích se však zaslepení probandů realizuje velmi obtížně, protože již z podstaty studie jsou si účastníci vědomi, že na ně pohybový trénink působí.

Závěr

V této studii se nám podařilo prokázat, že kruhový trénink (formou kombinovaného aerobně-posilovacího nebo pouze posilovacího kruhového tréninku) je pacienty s RS s mírnou až střední disabilitou velmi dobře tolerován. Tento typ tréninku vede při pravidelném provádění ke zvýšení svalové síly, zlepšení rovnováhy, snížení únavy a deprese.

Studie 6: Novotna K, Sucha L, Reznicek P, Sobisek L, Kubala Havrdova E: Effect of different exercise regimen on walking performance in people with multiple sclerosis, International Society for Posture and Gait Research (ISPGR) konference 2019; poster P3-Q-138

(vztahuje se k hypotéze 3)

Úvod

Z literární rešerše víme, že cvičební programy pro osoby s RS jsou spojeny s malým, ale potenciálně klinicky významným zlepšením chůze (Snook and Motl 2009). Toto zjištění je pro klinickou praxi velmi důležité, protože možnosti symptomatické farmakoterapie poruch chůze jsou velmi omezené a v praxi se pro zlepšení chůze spoléhá především na rehabilitační intervence. Stále však neexistují přesná konkrétní doporučení. Zejména u pacientů s progresivními formami onemocnění je nedostatečná evidence kvůli malému počtu dostupných klinických studií (Feinstein, Freeman et al. 2015). Zdá se však, že aby bylo možné dosáhnout zlepšení chůze, musí být trénink intenzivnější. Systematický přehledový článek z roku 2017 doporučuje aerobní cvičení o frekvenci 3krát týdně o minimální délce trvání 6-8 týdnů. Intenzita zátěže by měla být 40-75 % TF u osob s RS, které jsou schopny samostatné chůze bez opory (EDSS <6,0). Pro ty, kteří při chůzi potřebují oporu (EDSS ≥6,0) je pak optimální tréninková zátěž maximální rychlost chůze (Devasahayam, Downer et al. 2017). Podobně také zkušenosti ze studií, které využívali pro zlepšení chůze metodu cvičení Constraint Induced Therapy (terapii vynuceného používání) popisují nutnost dostatečného zapojení paretické dolní končetiny do úkolově zacíleného tréninku až na několik hodin denně, aby mohlo dojít ke zlepšení funkční mobility (Mark, Taub et al. 2008, Mark, Taub et al. 2013). Tato možnost terapie je však kvůli své časové, fyzické a psychické náročnosti pro pacienty obtížně proveditelná mimo specializovaná rehabilitační centra. Kvůli své náročnosti je vhodná pouze pro omezený počet pacientů s RS. Potíže s chůzí jsou však velmi častým symptomem RS a je proto důležité hledat metody cvičení, které jsou snáze využitelné v běžné klinické praxi. Pro zlepšení parametrů chůze se zdá nejvhodnější cvičení formou aerobního nebo posilovacího tréninku (Petajan and White 1999, White and Dressendorfer 2004, Dalgas, Stenager et al. 2008). Možnosti dalších cvičebních intervencí, jako je např. cvičení jógy nebo pilates jsou zřejmě omezené a publikované

pozitivní výsledky se převážně omezují pouze na menší studie (Cramer, Lauche et al. 2014, Sanchez-Lastra, Martinez-Aldao et al. 2019). Vzhledem k našim pozitivním zkušenostem se skupinovým cvičením formou kruhového tréninku jsme se rozhodli sledovat, jaký má tento typ tréninku vliv na parametry chůze u osob s RS.

Metodika

Tato studie je rozšířením předchozí studie. Do studie byli zařazeni pacienti s klinicky definitivní RS, kteří byli dlouhodobě klinicky stabilní, s mírou neurologického postižení EDSS od 1,0 do 6,0. Podmínkou zařazení do studie bylo schválení pohybové aktivity ošetřujícím neurologem a schopnost navštěvovat skupinová cvičení v tělocvičně Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN. Vylučovací kritéria zahrnovala a) ataku onemocnění v posledních 30 dnech, b) jiné ortopedické nebo interní onemocnění, které limituje možnosti pohybových aktivit a narušuje chůzi, c) těhotenství, d) kognitivní dysfunkce limitující porozumění cvičebním pokynům. Studie byla schválena etickou komisí VFN a všichni probandi podepsali informovaný souhlas.

Probandi byli následně náhodně rozděleni do 2 cvičebních skupin: kombinovaný aerobně-posilovací kruhový trénink a posilovací kruhový trénink. Podrobnější popis terapeutické intervence viz předchozí studie.

Z celkového počtu 50 osob, které cvičení formou kruhového tréninku absolvovaly, jsme se v naší analýze zaměřili na probandy s již přítomným omezením chůze (tedy s EDSS mezi stupněm 4,0-6,0).

Vyšetření chůze bylo provedeno před pohybovým programem a po 12týdenním pohybovém programu. Pro hodnocení časoprostorových parametrů chůze byl využit přístroj GAITRite. Hodnocena byla chůze v běžné obuvi běžným vlastním tempem chůze (Normální rychlost chůze) a maximální rychlá chůze (Rychlá chůze). Z mnoha parametrů časoprostorových parametrů jsme pro statistickou analýzu zvolili rychlost chůze a symetrii délky kroku. Právě asymetrie parametrů mezi levou a pravou stranou je u osob s RS s již přítomným poškozením chůze častým klinickým nálezem (Chung, Remelius et al. 2008, Larson 2011, Sandroff, Sosnoff et al. 2013). Symetrii délky kroku jsme vypočítali podle matematického vzorce: $SI = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{0.5(\bar{X}_1 + \bar{X}_2)} * 100$ (Kim and Eng 2003)

Při analýze jsme se zaměřili na podskupinu účastníků studie s již přítomným omezením chůze (EDSS 4,0-6,0). Pro statistické hodnocení parametrů chůze byl využit párový t-test (porovnání jednotlivých skupin před a po pohybové intervenci). Statistické testování proběhlo na 5 % hladině významnosti po aplikaci Benjamini-Hochberg korekce pro vícečetné testování.

Výsledky

Do analýzy bylo zařazeno celkem 21 osob s EDSS 4,0-6,0. Z celkového počtu měly 4 osoby sekundárně progresivní RS, ostatní pak relaps-remitentní RS. Průměrný věk probandů byl 48,4 let (SD 9,07), průměrná délka trvání onemocnění 16,6 let (SD 9,9 let). Průměrné EDSS bylo 4,64 (SD 0,8), medián EDSS 4. Compliance se cvičením (hodnocená na základě docházky) byla v této skupině osob velmi dobrá 87,5 %. Ve skupině účastníků, kteří absolvovali kombinovaný aerobně-posilovací kruhový trénink, došlo ke statisticky významnému zvýšení rychlosti u normální chůze. Symetrie délky kroku se v této skupině statisticky významně zlepšila u normální i rychlé chůze. Naopak ve skupině, která absolvovala posilovací kruhový trénink, ke statisticky významnému zlepšení sledovaných parametrů nedošlo ani při normální ani při rychlé chůzi.

Tabulka 9 - Podrobné časo-prostorové parametry chůze

	Kombinovaný aerobně-posilovací kruhový trénink Účastníci s EDSS>4 (n=11)			Posilovací kruhový trénink Účastníci s EDSS>4 (n=10)		
Parametr	Baseline Průměr (SD)	Po tréninku Průměr (SD)	p	Baseline Průměr (SD)	Po tréninku (SD)	p
Rychlost chůze Normální chůze (cm/sec)	91,62 (26,37)	104,96 (24,69)	0,020	95,84 (25,24)	106,11 (19,81)	0,082
Symetrie délky kroku (cm) Normální chůze	L 54,92 (13,01) P 56,54 (9,58)	L 58,53 (11,88) P 59,49 (7,76)	0,000	L 55,81 (9,01) P 55,91 (8,77)	L 59,97 (5,38) P 58,92 (7,46)	0,057
Rychlost chůze Rychlá chůze (cm/sec)	137,56 (36,98)	137,62 (40,3)	0,494	134,51 (29,91)	144,48 (20,21)	0,090
Symetrie délky kroku (cm) Rychlá chůze	L 64,09 (13,01) P 64,36 (11,07)	L 66,25 (12,68) P 66,4 (10,78)	0,000	L 65,17 (9,16) P 65,88 (11,36)	L 69,76 (5,95) P 69,18 (7,89)	0,115

Pramen: vlastní zpracování.

Diskuse

Naše studie prokazuje pozitivní vliv kombinovaného aerobně-posilovacího tréninku na rychlost běžné chůze a symetrii délky kroku u skupiny pacientů s RS se středním neurologickým postižením ($EDSS \geq 4,0$). Ve skupině pacientů, kteří absolvovali stejně dlouhý posilovací kruhový trénink, ke statisticky významným pozitivním změnám nedošlo. Podle metanalýzy, která hodnotila efekt cvičení na chůzi u 22 studií osob s RS, dosahují pacienti lepšího efektu při kontrolovaném cvičení v tělocvičně než při domácím cvičení (Snook and Motl 2009). Pro dosažení výraznějšího zlepšení v testech rychlosti a vytrvalosti chůze je vhodné, aby délka cvičebního programu byla více než 12 týdnů (Pearson, Dieberg et al. 2015).

Na základě našich výsledků se zdá, že tento kombinovaný typ tréninku je pro ovlivnění parametrů chůze vhodnější než pouhý posilovací trénink. Nezbytnost zařazení vytrvalostní komponenty do rehabilitačního programu, který si klade za cíl zlepšit chůzi pacientů, popisuje i Lamprechtová (Lamprecht and Lamprecht 2018). V mnoha činnostech běžného denního života je vyžadována vytrvalost a zároveň síla, například při zvládání nákupu, péči o děti a domácnost (Coote 2014). U mnoha osob s RS je navíc vlivem nedostatečné úrovně pohybové aktivity snižena celková kondice, svalová síla a rovnováha. Od určitého stupně mají potíže negativní vliv na chůzi. Již samotná snižovaná kondice a oslabená svalová síla tak může negativně ovlivnit chůzi pacientů, aniž by nutně muselo dojít k progresi neurologického postižení (Motl, Goldman et al. 2010). Také metaanalýza z roku 2015, která zahrnovala 13 randomizovaných kontrolovaných studií u osob s různou mírou EDSS, uvádí, že kombinovaný aerobně-posilovací trénink má významnější efekt na rychlost a vytrvalost v testech chůze (Pearson, Dieberg et al. 2015).

K závěru, že aerobní trénink pomáhá zlepšit chůzi, došla studie sledující dlouhodobý efekt vytrvalostního tréninku u 44 osob s RS (Wonneberger and Schmidt 2015). Zde se však jednalo především o trénink chůze a navíc byli zařazeni pacienti s nižší neurologickou disabilitou ($EDSS \leq 3,5$). V našem tréninku představoval přímo trénink chůze na běžeckém páse pouze cca 10% celkového cvičebního času. Zbytek cvičební hodiny byl tvořen kombinací jiných aerobních cvičení (rotoped, veslařský a eliptický trenažér) a posilování, které bylo převážně zaměřené na svaly dolních končetin. Studie, která hodnotila efekt dlouhodobého aerobního tréninku na rotopedu (Rodgers, Mulcare

et al. 1999) (6 měsíců, 3krát týdně, 30 min, TF 65-70 subjektivního maxima) neprokázala pozitivní vliv na chůzi, naopak došlo u probandů ke snížení rychlosti a snížení rozsahu pohybu hlezna a kolene, což může být způsobeno absencí strečinku procvičovaných svalů nebo vlivem progresse neurologického nálezu. Výhodou vytrvalostního typu tréninku je fakt, že modifikovaný aerobní trénink (zaměřený na svaly horních končetin a trupu) je možné realizovat i u pacientů s RS s těžkým neurologickým deficitem (EDSS 6,5-8,0) (Skjerbaek, Naesby et al. 2014). Naopak samostatný posilovací trénink (vlivem svého intermitentního charakteru) bývá zpravidla lépe tolerován i pacienty s horší tolerancí zátěže (Skjerbaek, Moller et al. 2013). Nebyly také zaznamenány žádné nežádoucí vedlejší účinky, způsobené posilovacím tréninkem s postupnou progresí zátěže. A většina studií udává vysokou míru adherence pacientů k tomuto typu tréninku (Dalgas and Stenager 2014). Posilovací trénink s postupnou progresí zátěže má také potenciální stimulační vliv na CNS a protizánětlivé markery (White, Castellano et al. 2006). Naše studie je v rozporu s výsledky studie Ulrika Dalgase, který u 31 osob s RS s EDSS 3,0-5,5 zaznamenal po 12 týdenním progresivním posilovacím tréninku zrychlení chůze v 10 metrovém testu i zvětšení vzdálenosti v 6minutovém testu (Dalgas, Stenager et al. 2009). Důvodem odlišných výsledků může být chybějící progresse silové zátěže v našem typu posilovacího tréninku.

Na základě poznatků předchozích studií i závěrů našeho výzkumu se tedy zdá, že kombinovaný vytrvalostně-posilovací trénink má při dostatečné frekvenci, intenzitě a délce trvání potenciál ovlivnit parametry chůze u osob s RS s již přítomným poškozením chůze.

Závěr

Kombinovaný trénink pak nabízí možnost terapeuticky ovlivnit vytrvalost i zvýšit svalovou sílu u pacientů s již přítomným poškozením chůze. Což má velký význam pro klinickou praxi, protože cílené cvičení představuje symptomatickou terapii poruch chůze.

Studie 7: Novotná K, Gabrielová A, Kóvári M: Možnosti využití cvičení Pilates u pacientů s roztroušenou sklerózou, Rehabilitace a fyzikální lékařství 2019 (v tisku)

(vztahuje se k hypotéze 3)

Úvod

Osobám s RS je doporučováno věnovat se pravidelně pohybovým aktivitám s cílem udržení dobré fyzické kondice, svalové síly a funkce a také pro pozitivní ovlivnění psychiky (Motl, Sandroff et al. 2017). Ačkoli jsou přínosy pravidelné pohybové aktivity dobře známé, stále se setkáváme u osob s RS se sníženou úrovní pohybové aktivity (Motl, McAuley et al. 2005). Jedním z cílů rehabilitace je tedy kromě individuální terapie k řešení symptomů také motivace k zapojení do pravidelných pohybových aktivit (Mulligan, Treharne et al. 2013). Mezi často doporučované pohybové aktivity patří aerobní aktivity a silový trénink, ale také pomalejší aktivity jako je cvičení jógy, Pilates, Taichi a další (Heine, van de Port et al. 2015).

Cvičení Pilates patří mezi tzv. „body and mind“ typy cvičení. Jedná se o pomalé plynulé cvičení s cílenou aktivací tzv. power house – centra síly, tedy koaktivace břišních svalů, bránice, svalů pánevního dna a zádočných svalů za kontroly dechu. Cvičební systém byl rozvíjen v 50. a 60. letech v USA Josephem Pilatesem na základě zkušeností se cvičením s tanečnicí. V současné době je cvičení Pilates rozšířeno v mnoha fitness centrech a je využíváno také fyzioterapeuty zejména k ovlivnění bolestivých stavů páteře (Byrnes, Wu et al. 2018). U osob s RS je cvičení Pilates oblíbené, a proto bylo cílem naší studie objektivizovat vliv cvičení Pilates na chůzi a rovnováhu u skupiny osob s RS.

Metodika

Cílem pilotní studie bylo porovnat vliv cvičení Pilates na chůzi a rovnováhu u skupiny pacientů s RS. Experimentální skupina absolvovala desetitýdenní program cvičení Pilates. Cvičení Pilates probíhalo jedenkrát týdně v délce 60 minut pod vedením fyzioterapeutky s certifikovaným vzděláním v Pilates metodě. Probandi dále obdrželi písemné instrukce k domácímu cvičení a byli instruováni k autoterapii 2krát týdně. Písemné instrukce obsahovaly obrázkový arch s popisem cviků, počtem opakování a

upozorněním na nejčastější chyby. Všem účastníkům v rámci první hodiny byly podrobně vysvětleny zásady a principy cvičení.

Cvičení bylo prováděno s využitím podložek na cvičení (Pilates Mat) v pozicích ve stoji, vsedě, vkleče, v podporu klečmo a vleže. Obtížnost hodin byla modifikována za využití pomůcek (Theraband, OverBall, Magic Circle). V každé hodině byl kladen důraz na komplexní zapojení celého těla, na nácvik centrovaných pozic a trénink správného stereotypu provádění pohybu. Probandi byli vyšetřeni před zahájením a po skončení 10týdenního cvičebního programu.

Kontrolní skupina bez cvičební intervence byla také vyšetřena před programem a po deseti týdnech beze změny režimu.

K objektivnímu posouzení vlivu cvičení Pilates byly použity standardizované funkční testy chůze: Timed 25 foot walk test (T25FW), Timed Up and Go test (TUG), Timed Up and Go s dalším kognitivním úkolem a vytrvalostní 2minutový test chůze. Rovnováha byla vyšetřena pomocí standardizovaných testů: Berg Balance Scale a MiniBEST Test.

Pro subjektivní hodnocení chůze a rovnováhy byly využity standardizované dotazníky – Multiple Sclerosis Walking Scale 12 (MSWS-12), Falls Efficacy Scale – International (FES – I). K hodnocení únavy byl použit dotazník Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). Na závěr pacienti vyplnili námi vytvořený dotazník hodnotící cvičení Pilates.

Ke statistickému zpracování dat u jednotlivých skupin před a po terapii byl využit párový dvouvýběrový t-test na střední hodnotu. Ke srovnání experimentální a kontrolní skupiny jsme použili nepárový dvouvýběrový t-test s rovností rozptylů.

Výsledky

Do studie bylo zahrnuto 32 pacientů s RS, 21 v experimentální a 11 v kontrolní skupině. V experimentální skupině bylo 21 žen s RR RS s mediánem věku 37 let (20-65 let), s mediánem délky trvání onemocnění 6 let (1-18 let) a mediánem míry neurologického postižení (EDSS) 2,0 (1,5-6,0). V kontrolní skupině bylo 10 žen a 1 muž s RR RS s mediánem věku 40 let (26-64 let), s mediánem délky trvání onemocnění 7 let (2-38 let) a mediánem míry neurologického postižení (EDSS) 3,0 (1,5-6,0).

Po 10 týdnech došlo ve skupině cvičící Pilates oproti vstupním hodnotám ke zlepšení vytrvalosti chůze ve 2minutovém testu ($p=0,002$), v testu chůze s otočkou Timed Up and Go ($p=0,041$) a to i ve variantě testu s kognitivním úkolem: chůze s počítáním ($p=0,012$). V testu rychlé chůze na 25 stop (T25FW) došlo pouze k malému statisticky nevýznamnému zlepšení ($p=0,07$). Rovnováha byla signifikantně zlepšena při jejím hodnocení pomocí testu MiniBEST test ($p=0,025$), ale již ne tolik v testu Berg Balance Scale ($p=0,08$). V subjektivním hodnocení došlo ke zlepšení rovnováhy hodnocené testem FES-I ($p=0,029$). Při hodnocení subjektivně vnímaných obtíží při chůzi (MSWS-12) a v subjektivním hodnocení únavy (MFIS) ke statisticky významnému zlepšení nedošlo.

V kontrolní skupině nedošlo ke statisticky významné změně objektivně vyšetřovaných ani subjektivně hodnocených parametrů oproti vstupním hodnotám. Podrobné výsledky vyšetření jsou popsány v tabulce č.10

Tabulka 10 - Výsledky vyšetření před a po 10 týdnech cvičení Pilates

Parametr	Pilates před N=21 Průměr ± SD	Pilates po N=21 Průměr ± SD	Porovnání skupiny Pilates před a po p	Kontrolní skupina před N=11 Průměr ± SD	Kontrolní skupina po N=11 Průměr ± SD	Porovnání kontrolní skupiny před a po p	Porovnání skupiny Pilates versus kontrolní p
T25 FW (sec)	5,6 ± 4,6	5,0 ± 2,8	0,07	6,9 ± 1,4	6,3 ± 1,4	0,36	0,460
2 minutový test chůze (m)	179,0 ± 41,3	186,4 ± 41,1	0,002	170,0 ± 34,0	167,1 ± 35,7	0,207	0,1
TUG (sec)	7,7 ± 5,7	6,6 ± 3,1	0,041	7,5 ± 2,6	7,1 ± 2,2	0,059	0,342
TUG +kognitivní úkol (sec)	8,5 ± 4,6	7,6 ± 3,6	0,012	8,4 ± 3,1	8,0 ± 2,2	0,176	0,367
MiniBEST test (body, max 28)	25,5 ± 4,2	26,9 ± 2,3	0,025	24,9 ± 3,1	26,1 ± 2,3	0,07	0,124
Berg balance test (body, max 56)	53,9 ± 7,3	55,3 ± 3,1	0,085	53,6 ± 4,9	55,7 ± 0,9	0,059	0,313
FES – I	22,9 ± 6,6	20,9 ± 3,8	0,029	26,9 ± 10,7	27,5 ± 11,9	0,335	0,013
MFIS	33,9 ± 16,4	33,7 ± 17,1	0,483	38,5 ± 16,8	34,0 ± 14,8	0,119	0,481
MSWS-12	20,2 ± 8,4	20,5 ± 7,4	0,415	28,0 ± 14,1	26,7 ± 13,7	0,359	0,053

Pramen: vlastní zpracování.

Při statistickém porovnání hodnot experimentální a kontrolní skupiny bylo nalezeno staticky významné zlepšení pouze v subjektivně vnímaném hodnocení rovnováhy (FES-I, $p=0,013$).

Obrázek 17 – Ukázka Pilates cviků



Pramen: vlastní zdroj

Diskuse

Výsledky naznačují, že u skupiny pacientů s RS s mírnou až střední neurologickou disabilitou cvičící pravidelně Pilates došlo po 10 týdnech ke zlepšení objektivně měřené a subjektivně vnímané rovnováhy. Probandi se zlepšili v testu rychlé chůze s otočkou TUG stejně jako v komplexním testu MiniBEST test, který je u osob s menšími poruchami rovnováhy mnohem citlivější na změny než Berg Balance Scale (Godi, Franchignoni et al. 2013). Toto zlepšení rovnováhy bylo probandy vnímané i subjektivně v dotazníku FES-1, který hodnotí subjektivně vnímaný strach z pádu. Předpokládáme, že se zde projevil vliv cíleného zařazení posturálně náročnějších a balančních cvičení do programu hodin. Probandi měli možnost se s polohami a cviky postupně seznámit, jejich strach z pádu se snížil a následně byli schopni zhodnotit svůj strach z pádu v běžném životě jako menší.

Naopak v krátkém testu rychlé chůze (T25FW) nedošlo v naší experimentální skupině ke statisticky významnému zlepšení. Při hodnocení chůze pomocí vytrvalostního 2 minutového testu bylo zlepšení zaznamenáno.

V naší studii jsme tak došli k obdobným výsledkům jako Duff et al., kteří také popsali pozitivní vliv cvičení Pilates na zlepšení funkční mobility (hodnoceno testem TUG) a ve vytrvalostním testu chůze (Duff, Andrushko et al. 2018). Zlepšení funkční mobility měřené TUG a zlepšení subjektivně vnímané rovnováhy bylo zaznamenáno již po 8 týdnech cvičení Pilates u osob s mírnou neurologickou disabilitou (Guclu-Gunduz, Citaker et al. 2014). Autoři této studie popsali také zvýšení svalové síly horních a dolních končetin a statisticky nevýznamné zlepšení rovnováhy v Berg Balance Scale. Nepříliš významné zlepšení rovnováhy mohlo být, stejně jako u naší skupiny, způsobeno nedostatečnou citlivostí této škály na změny rovnováhy u osob s mírnou disabilitou. Naopak jiná turecká studie popsala signifikantní zlepšení rovnováhy v testu Berg Balance Scale oproti kontrolní skupině po 8 týdnech cvičení Clinical Pilates (Kucuk, Kara et al. 2016). Zlepšení posturální stability stoje a rovnováhy v testu limity stability na posturografu po 10 týdnech cvičení Pilates u osob RS s mírnou až střední disabilitou popsala také Tomruk et al. Na rozdíl od našich výsledků bylo v této studii zaznamenáno také snížení únavy (Soysal Tomruk, Uz et al. 2016). Zlepšení v testu TUG a subjektivně vnímané rovnováhy u osob s RS je možné dosáhnout při správně

prováděném cvičení Pilates pouze na karimatce (Mat Pilates) stejně jako při cvičení Pilates na speciálních Pilates strojích (Bulguroglu, Guclu-Gunduz et al. 2017). Podobně došlo ke zlepšení v TUG u studie srovnávající vliv cvičení Pilates se cvičením ve vodě (Marandi, Nejad et al. 2013).

V naší studii se nepodařilo prokázat zvýšení rychlosti chůze po cvičení Pilates. Také dosud největší realizovaná studie, sledující vliv cvičení Pilates na rychlost chůze u 100 osob s RS, nezaznamela statisticky významné snížení rychlosti v krátkém testu rychlé chůze po 12 týdnech cvičení Pilates (Fox, Hough et al. 2016). Naopak Kalron et al., které porovnávali skupinu osob s RS cvičící 12 týdnů Pilates se skupinou osob, kteří absolvovaly běžné fyzioterapeutické cvičení, našli v obou skupinách signifikantní zvýšení rychlosti chůze, prodloužení délky kroku a zlepšení stability stoje (Kalron, Rosenblum et al. 2017). Důvodem výraznějšího vlivu cvičení Pilates na zlepšení chůze v této studii může být fakt, že na rozdíl od ostatních studií se v této studii cvičilo Pilates pod vedením certifikovaného instruktora individuálně, zatímco u ostatních studií se jednalo o skupinové cvičení.

Cvičení Pilates je možné také modifikovat a cvičit vsedě na vozíku. Pilotní studie u 15 osob s EDSS 7 a výše popsala po 12 týdnech cvičení Pilates zlepšení postury vsedě na vozíku, snížení bolesti ramenních kloubů a snížení subjektivně vnímaných obtíží vlivem symptomů RS (van der Linden, Bulley et al. 2014).

Mezi limity naší pilotní studie patřil fakt, že byli porovnáváni pacienti s velmi nízkým EDSS – průměr méně než 3, kteří měli pouze minimální postižení funkce chůze. Zůstává otázkou, zda by mělo cvičení Pilates nějaký pozitivní efekt na chůzi u osob s výraznějším neurologickým deficitem (vyšším EDSS) a výraznějším omezením chůze.

Dalším limitem je malý vzorek pacientů, který nemohl být z praktických důvodů randomizován. Dalším limitem je menší velikost kontrolní skupiny a absence zaslepeného fyzioterapeuta. Pro objektivní potvrzení pozitivního působení Pilates na chůzi a rovnováhu u pacientů s RS je třeba provést další randomizované studie s větším počtem probandů.

Závěr

Cvičení Pilates je možnou terapeutickou alternativou pro ovlivnění poruch rovnováhy u osob s RS. U některých pacientů může dojít také k pozitivnímu zlepšení parametrů chůze. V našem souboru osob s nízkým neurologickým deficitem se potvrdil pozitivní vliv pravidelného cvičení Pilates na rovnováhu a výkon v testu chůze na 2 minuty, kde se může zlepšení stability projevit více než v krátkých testech. Tato pilotní studie je omezena malým vzorkem probandů a chybějící zaslepeností studie. Přesto však pomáhá objektivizovat pozitivní efekt cvičení Pilates pro osoby s RS, pokud je toto cvičení modifikováno podle individuálních potřeb.

Závěr k hypotéze 3

Pokud chceme u osob s RS zlepšit výkon ve funkčních testech chůze nebo jednotlivé časo-prostorové parametry chůze, je nezbytné, aby byla rehabilitační intervence zaměřená na zvýšení kardiorepirační vytrvalosti a svalové síly. Důležitou roli však při plánování rehabilitačních studií také hraje pečlivý výběr probandů, kdy by se mělo jednat o co nejvíce homogenní vzorek (z hlediska věku, délky trvání onemocnění i míry neurologického poškození). U studií s primárním cílem ovlivnění chůze je vhodné zařadit pacienty se střední a vyšší mírou neurologické disability ($EDSS \geq 4,0$), kde je již poškození chůze patrné. U osob s nižší mírou disability sice může dojít ke zlepšení sledovaných parametrů (např. svalové síly, rovnováhy), ale nemůžeme si být jisti, jak moc se pak tyto změny přenesou do ovlivnění chůze. V naší studii sledující efekt kruhového tréninku přináší důležité informace hlavně analýza probandů s $EDSS \geq 4,0$. U těchto osob, s již přítomným porušením chůze pak kombinovaný aerobně-posilovací trénink vede ke zvýšení běžné rychlosti a symetrizaci parametrů chůze. Tyto závěry je však potřeba opětovně verifikovat na větším počtu pacientů. Nicméně se zdá, že cílený trénink o dostatečné intenzitě může vést k pozitivnímu ovlivnění parametrů chůze.

Studie 8: Novotná K, Konvalinková R, Lízrová Preiningerová J, Kubala Havrdová E: Možnosti ovlivnění syndromu „foot drop“ u pacientů s roztroušenou sklerózou: srovnání funkční elektrostimulace a peroneální ortézy-výsledky pilotní studie, Neurologie pro praxi 2019; 20(2): 138-144

(vztahuje se k hypotéze 4)

Úvod

U pacientů s RS patří mezi nejčastější subjektivně vnímané potíže při chůzi slabost dolních končetin (81 %), únava (73 %), poruchy rovnováhy a koordinace (67 %), zpomalení pohybu (59 %), snížená citlivost dolních končetin (54 %) a 41 % pacientů udává právě obtíže s dorzální flexí hlezna a tím spojené zakopávání o špičku (Van Asch 2011). Právě syndrom tzv. foot drop, tedy nedostatečné zdvihání špičky během švihové fáze kroku představuje také častou příčinu pádů u RS. Riziko pádu je zvýšené především u těch osob s RS, které prozatím chodí bez pomůcky (Coote, Finlayson et al. 2014). Za standardní kompenzační pomůcku pro korekci drop foot jsou považovány peroneální ortézy (ankle-foot orthosis, AFO), které mohou být vyrobeny sériově nebo individuálně z plastu případně jiných materiálů (např. z karbonu). Ortéza mechanicky pasivně podpírá hlezenní kloub a stabilizuje ho ve středním postavení. Moderní alternativou je funkční elektrostimulace (FES) nervus fibularis (n. peroneus), která vede díky svalové aktivaci k dorsální flexi hlezna během švihové fáze krokového cyklu. To poprvé použil v laboratorních podmínkách Liberson v roce 1961 (Liberson, Holmquest et al. 1961). V současné době se FES v klinické praxi nejčastěji používá u pacientů po cévní mozkové příhodě, kraniocerebrálním poranění, nekompletních míšních lézích a je možné její použití i u pacientů s RS. V dostupné literatuře pouze 3 studie srovnávaly vliv FES a běžně užívané peroneální ortézy u pacientů s RS (Sheffler, Bailey et al. 2009, Bulley, Mercer et al. 2015). Studie Shefflerové zahrnovala pouze 4 kazuistiky osob s RS (Sheffler, Bailey et al. 2009). Studie Bulleyové popisovala pouze subjektivní hodnocení pomůcek pacienty (Bulley, Mercer et al. 2015). Pouze studie od Khurana a kol. porovnává skupinu 20 osob s RS a foot drop (Khurana, Beranger et al. 2017).

Cílem naší pilotní studie bylo srovnat efekt FES nervus peroneus communis s konvenční terapií (kompenzací deficitu) pomocí peroneální ortézy na chůzi v souboru

pacientů s RS se syndromem foot drop. Dále pak popsat výhody a limity jednotlivých pomůcek a možnosti jejich využití pro osoby s RS.

Metodika

Do naší pilotní studie bylo zařazeno 15 pacientů s RS se syndromem foot drop. Účastníci studie byli vyšetřeni na počátku a po 3 měsících chůze s pomůckou. Dvě třetiny probandů dostali přístroj pro funkční elektrickou stimulaci Walkaide (Neurotronics, TX, USA), který byl nastaven certifikovaným terapeutem podle individuálních parametrů chůze (obr. 1b). Do skupiny s elektrostimulací byli vybráni probandi, kteří měli bydliště blízko RS centra a mohli by se tak v případě potřeby dostavit k úpravě nastavení stimulace. Zbývající třetině probandů byla individuálně zhotovena peroneální dlaha (obr.1a). Účastníci studie byli poučeni o každodenním používání pomůcky (dlaha, FES) při všech běžných aktivitách.

Vylučovacím kritériem ze studie byla přítomnost ataky RS v posledních 60 dnech, omezení pasivního rozsahu pohybu v hlezenním kloubu znemožňující nastavení hlezna do 90 stupňů, poškození periferního nervového systému a těžká kognitivní porucha znemožňující použití pomůcky pro chůzi.

Vyšetření chůze zahrnovalo funkční testy chůze: Timed 25foot walk test (T25FW), Timed Up and Go test (TUG), 2minutový test chůze a funkční test výstupu na schůdek (kolikrát zvedne nohu na schod během 30 sekund). Podrobnější časoprostorové parametry chůze byly hodnoceny prostřednictvím vyšetřovacího systému GAITRite při běžné i rychlé chůzi (rychlost chůze, kadence – počet kroků za min, délka a doba trvání kroku, fáze dvojí opory během krokového cyklu). Subjektivní hodnocení chůze probandů bylo zaznamenáno dotazníkem Multiple Sclerosis Walking Scale-12 a pomocí námi vytvořeného dotazníku týkajícího se obtíží s chůzí a subjektivně vnímaného zlepšení (hodnoceno pomocí Likertovy škály a otázky na obtíže při chůzi). Pro vyhodnocení výsledků byla po konzultaci se statistikem vzhledem k malému počtu probandů v pilotním souboru použita pouze popisná statistika (průměr, směrodatná odchylka a medián měřených hodnot).

Výsledky

Pilotní studie se zúčastnilo celkem 15 osob (3 muži) s RS (11 RR, 3 SP, 1 PP). Průměrný věk probandů byl 45 let (SD 11,4), průměrná doba trvání onemocnění 13 let (SD 4,5) a míra neurologické disability byla od EDSS 4,0 po 6,5 (medián EDSS 5). Studii dokončilo 14 osob (1 pacientka ze skupiny s FES studii nedokončila, protože netolerovala elektrický impuls). Oproti našim původním předpokladům nebylo potřeba nastavení FES u probandů upravovat. Průměrná rychlost chůze a kadence se zvýšila v obou testovaných skupinách. V obou skupinách došlo ke zlepšení průměrného výkonu v testu Timed 25 foot walk test. U obou skupin je však tento rozdíl velmi malý (tedy nedosahuje zlepšení o 20 %, které je u osob s RS považováno za klinicky významné (Hobart, Blight et al. 2013). Míra individuálního zlepšení byla individuálně různá od zlepšení 62–3 % až po snížení rychlosti o 2–16 %.

V obou skupinách (s FES i s AFO) se při užívání pomůcky prodloužila průměrná délka kroku při pomalé i rychlé chůzi. Také se u obou skupin zkrátil čas strávený ve fázi dvojí opory krokového cyklu, což může vypovídat o zlepšení stability při chůzi. Ve vytrvalostním 2minutovém testu chůze došlo ke zlepšení u 5 pacientů s FES (55,5 %) a 2 pacientů s ortézou (40 %), průměrně se však u obou skupin jednalo o velmi malé zlepšení, které nemůžeme považovat za klinicky významné. U všech 14 účastníků, kteří studii dokončili, bylo subjektivně vnímané zlepšení chůze (míra zlepšení individuálně odlišná od mírného až po výrazné zlepšení). U 8 probandů (57,1 %) se odstranilo zakopávání při chůzi, u 4 probandů se (28,5 %) zlepšila chůze v terénu a u 3 účastníků (21,4 %) se zlepšila stabilita.

Diskuse

Metaanalýza z roku 2017 popisuje signifikantní vliv bezprostřední aplikace FES u osob s RS na krátké testy chůze T25FW nebo 10metrový test chůze. Nesignifikantní efekt na rychlost chůze byl zaznamenán u některých pacientů v delších testech chůze (2, 3 i 4minutový test chůze (Miller, McFadyen et al. 2017). Terapeutický efekt (tedy přetrvávající zlepšení rychlosti chůze po ukončení používání FES), které prokázaly některé studie u pacientů po CMP (Dunning, O'Dell et al. 2015) se v metaanalýze (Miller, McFadyen et al. 2017) u osob s RS nepotvrdil. V dostupné literatuře pouze 3 studie srovnávaly vliv FES a běžně užívané peroneální ortézy u pacientů s RS (Sheffler, Bailey et al. 2009, Bulley, Mercer et al. 2015). Studie Shefflerové zahrnovala pouze 4

kazuistiky osob s RS (Sheffler, Bailey et al. 2009). Studie Bulleyové popisovala pouze subjektivní hodnocení pomůcek pacienty (Bulley, Mercer et al. 2015). Pouze studie od Khurana a kolektiv porovnává skupinu 20 osob s RS a foot drop (Khurana, Beranger et al. 2017). Naše pilotní studie porovnávala data od 15 probandů. Při posuzování průměrných hodnot došlo v obou skupinách ke zlepšení. Pokud však sledujeme jednotlivé probandy individuálně, vidíme velmi variabilní výsledky. Míra individuálního zlepšení rychlosti chůze v testu T25FW byla u jednotlivých probandů extrémně variabilní (zlepšení o 62 % až po zpomalení o 16 %). To však podle našeho názoru nemusí vždy nutně znamenat terapeutický neúspěch. Příkladem může být snížení rychlosti způsobené nahrazením patologického stereotypu chůze (např. kompenzační elevace pánve při chůzi) „kvalitnějším“ stereotypem, který je pro tělo fyziologičtější. Jsme přesvědčeni, že součástí hodnocení terapeutického efektu by mělo být nejen měření parametrů chůze pomocí běžných funkčních testů jako je T25FW nebo delších testů, ale také kvalitativní zhodnocení kineziologického stereotypu chůze. Míra zlepšení v krátkých testech rychlosti chůze může být také ovlivněna rychlostí chůze, jakou pacient chodí. Millerová ve své studii (Miller, Rafferty et al. 2016) popisuje, že většího efektu dosahuje FES u osob chodících pomaleji než 0,89 m/s, což odpovídá výkonu v testu T25FW horšímu než 8,56 vteřin. V našem souboru probandů chodily 4 osoby pomaleji než 8,5 vteřiny. U 3 z nich došlo ke zvýšení rychlosti chůze, přičemž u 1 pacientky se jednalo o zvýšení o více než 20 %. Naše zkušenosti také odpovídají závěrům metaanalýzy, že ne u všech probandů dojde ke zlepšení v delších testech chůze jako je 2minutový nebo 6minutový test (Miller, McFadyen et al. 2017). To může být způsobeno komplexností symptomů RS, kdy může být chůze na delší vzdálenosti limitovaná nejen nedostatečnou dorzální flexí, ale mimo jiné i např. nástupem únavy.

Obě pomůcky FES i peroneální ortéza, které jsou u osob s RS využívány pro kompenzaci nedostatečné dorzální flexe hlezna během švihové fáze kroku (syndrom drop foot), tedy vykazovaly podobnou míru efektu na parametry chůze. Míra objektivního i subjektivního zlepšení však byla u jednotlivých probandů velmi odlišná. Obě pomůcky mají své benefity i limity (Bulley, Mercer et al. 2014). Vzhledem k vysoké pořizovací ceně obou pomůcek je potřeba, aby měli pacienti dostatečnou možnost vyzkoušení pomůcky nejen v ordinaci terapeuta, ale i v prostředí, kde se běžně pohybují. Efekt pomůcky je vhodné dokumentovat kineziologickou analýzou chůze, standardizovanými klinickými testy a přístrojovými metodami vyšetření chůze

(Cameron and Wagner 2011). Modernější pomůcky pro kompenzaci deficitu využívající FES jsou zejména u mladých pacientů preferovány pro zlepšení kvality života. U osob s RS je také potřeba zvážit průběh tohoto neurodegenerativního onemocnění (rychlost progresu choroby), zda je předpoklad, že pacient bude z dražší pomůcky profitovat dostatečně dlouho.

Závěr (i pro hypotézu 4)

FES i peroneální ortéza mohou správně indikovaným pacientům s RS zlepšit parametry chůze při syndromu foot drop. Toto zlepšení je vnímáno nejen subjektivně, ale je i objektivně měřitelné. Na základě vstupního vyšetření chůze (svalové síly, svalové hyperaktivity a zkrácení) a následném porovnání chůze s pomůckou je možné pak posoudit, která pomůcka je pro konkrétního pacienta přínosnější. Obě pomůcky mají své výhody a omezení, a proto je vhodné mít možnost oba typy pomůcek individuálně s pacientem vyzkoušet a prodiskutovat výhody a omezení, aby byl zajištěn jejich profit pro pacienta.

ZÁVĚR

Poruchy chůze představují jeden z nejviditelnějších symptomů RS, proto se na něj zaměřuje terapeutická pozornost nejen lékařů (a dalších terapeutů), ale i samotných pacientů, kteří by rádi těmto poruchám předcházeli nebo zmírnili ty již existující. Hodnocení různých parametrů chůze (nejčastěji rychlost a vytrvalost) také slouží k monitoraci efektů léčby a sledování stabilizace nebo progresu neurologického nálezu.

Při progresi neurologického nálezu (hodnoceného Kurtzkeho škálou EDSS) je možné pomocí přístrojového vyšetření chůze sledovat zhoršování jednotlivých časoprostorových parametrů chůze. Již u pacientů s minimálním neurologickým nálezem je také možné zaznamenat odchylky jednotlivých parametrů chůze (cíl 1).

Tato znalost změn parametrů chůze nám může pomoci při hodnocení efektu farmakoterapie (ať již se jedná o biologickou léčbu tzv. disease modifying drugs sloužící k zastavení zánětlivého procesu v CNS nebo pouze o léčbu symptomatickou). Realizované studie ukázaly, že s pomocí přístrojového vyšetření chůze je možné objektivizovat subjektivně vnímané zlepšení chůze po léčbě preparátem natalizumab. Stejně lze pomocí funkčního vyšetření chůze posoudit míru terapeutické odpovědi (a tedy zhodnotit cost effectiveness léčby) na symptomatickou léčbu preparátem fampridine (cíl 2).

Vzhledem k mému profesnímu zaměření fyzioterapeuta mne také enormně zajímala možnost ovlivnění chůze u osob s RS pomocí cvičení. Sledovali jsme proto vliv kruhového aerobně-posilovacího tréninku u pacientů s různou mírou neurologické disability. U skupiny osob, s již přítomným poškozením chůze se zdá, že kombinovaný aerobně-posilovací trénink může pomoci zvyšovat rychlost běžné chůze a symetrizovat parametry délky kroku. Protože u pacientů s RS jsou populární i tzv. body and mind typy pomalejšího cvičení, sledovali jsme na malé skupině osob s RS efekt cvičení Pilates. Zde se však prokázal pouze pozitivní vliv na funkční testy rovnováhy bez vlivu na parametry chůze (cíl 3).

V případě, že se u osob s RS následkem neurologického postižení rozvinou přetrvávající poruchy chůze, je potřeba doporučit individuálně vhodnou kompenzační pomůcku.

Velmi často patologickou odchylku chůze představuje slabost dorzálních flexorů hlezna vedoucí k zakopávání o špičku (foot drop syndrome). Na malé pilotní skupině pacientů jsme ověřovali efekt dvou nejčastěji doporučovaných pomůcek: peroneální dlahy a funkční elektrostimulace. Obě tyto pomůcky mohou vhodně indikovaným pacientům pomoci zlepšit parametry chůze, výkon ve funkčních testech a zlepšit stabilitu (cíl 4).

Vyšetření chůze pomocí funkčních testů nebo detailnější přístrojové vyšetření může pomoci odhalit i drobné odchylky krokového cyklu a pomoci tak včas zahájit léčbu bránící dalšímu zhoršování chůze.

POUŽITÁ LITERATURA

1. Ahmadi, A., A. A. Arastoo and M. Nikbakht (2010). "The effects of a treadmill training programme on balance, speed and endurance walking, fatigue and quality of life in people with multiple sclerosis." International SportMed Journal **11**(4): 389-397.
2. Ahmadi, A., A. A. Arastoo, M. Nikbakht, S. Zahednejad and M. Rajabpour (2013). "Comparison of the Effect of 8 weeks Aerobic and Yoga Training on Ambulatory Function, Fatigue and Mood Status in MS Patients." Iran Red Crescent Med J **15**(6): 449-454.
3. Albrecht, H., C. Wotzel, L. P. Erasmus, M. Kleinpeter, N. Konig and W. Pollmann (2001). "Day-to-day variability of maximum walking distance in MS patients can mislead to relevant changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS): average walking speed is a more constant parameter." Mult Scler **7**(2): 105-109.
4. Allali, G., M. Laidet, S. Armand, C. Elsworth-Edelsten, F. Assal and P. H. Lalive (2016). "Stride time variability as a marker for higher level of gait control in multiple sclerosis: its association with fear of falling." Journal of neural transmission **123**(6): 595-599.
5. Allali, G., M. Laidet, F. Assal, M. Chofflon, S. Armand and P. H. Lalive (2014). "Dual-task assessment in natalizumab-treated multiple sclerosis patients." Eur Neurol **71**(5-6): 247-251.
6. Allali, G., M. Laidet, F. R. Herrmann, S. Armand, C. Elsworth-Edelsten, F. Assal and P. H. Lalive (2016). "Gait variability in multiple sclerosis: a better falls predictor than EDSS in patients with low disability." Journal of neural transmission **123**(4): 447-450.
7. Allen, D. R., M. Huang, I. M. Parupia, A. R. Dubelko, E. M. Frohman and S. L. Davis (2017). "Impaired sweating responses to a passive whole body heat stress in individuals with multiple sclerosis." J Neurophysiol **118**(1): 7-14.
8. Ambrosio, F., M. Boninger, S. Fitzgerald, B. Liu, M. Mapa and D. Collins (2003). Mobility device as a determinant of social participation in persons with multiple sclerosis. Proceedings of the RESNA 26th International Annual Conference.
9. Baert, I., J. Freeman, T. Smedal, U. Dalgas, A. Romberg, A. Kalron, H. Conyers, I. Elorriaga, B. Gebara, J. Gumse, A. Heric, E. Jensen, K. Jones, K. Knuts, B. Maertens de Noordhout, A. Martic, B. Normann, B. O. Eijnde, K. Rasova, C. Santoyo Medina, V. Truyens, I. Wens and P. Feys (2014). "Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study." Neurorehabil Neural Repair **28**(7): 621-631.
10. Balantrapu, S., J. J. Sosnoff, J. H. Pula, B. M. Sandroff and R. W. Motl (2014). "Leg spasticity and ambulation in multiple sclerosis." Mult Scler Int **2014**: 649390.

11. Baram, Y. and A. Miller (2006). "Virtual reality cues for improvement of gait in patients with multiple sclerosis." Neurology **66**(2): 178-181.
12. Baram, Y. and A. Miller (2007). "Auditory feedback control for improvement of gait in patients with Multiple Sclerosis." J Neurol Sci **254**(1-2): 90-94.
13. Bazelier, M. T., J. Bentzen, P. Vestergaard, E. Stenager, H. G. Leufkens, T. P. van Staa and F. de Vries (2012). "The risk of fracture in incident multiple sclerosis patients: the Danish National Health Registers." Mult Scler **18**(11): 1609-1616.
14. Bazelier, M. T., T. van Staa, B. M. Uitdehaag, C. Cooper, H. G. Leufkens, P. Vestergaard, J. Bentzen and F. de Vries (2011). "The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database." J Bone Miner Res **26**(9): 2271-2279.
15. Beer, S., B. Aschbacher, D. Manoglou, E. Gamper, J. Kool and J. Kesselring (2008). "Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial." Mult Scler **14**(2): 231-236.
Beer, S., F. Khan and J. Kesselring (2012). "Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview." J Neurol **259**(9): 1994-2008.
16. Behm, K. and P. Morgan (2018). "The effect of symptom-controlling medication on gait outcomes in people with multiple sclerosis: a systematic review." Disabil Rehabil **40**(15): 1733-1744.
17. Benedetti, M. G., V. Agostini, M. Knaflitz, V. Gasparroni, M. Boschi and R. Piperno (2012). "Self-reported gait unsteadiness in mildly impaired neurological patients: an objective assessment through statistical gait analysis." J Neuroeng Rehabil **9**: 64.
18. Benedetti, M. G., V. Gasparroni, S. Stecchi, R. Zilioli, S. Straudi and R. Piperno (2009). "Treadmill exercise in early multiple sclerosis: a case series study." Eur J Phys Rehabil Med **45**(1): 53-59.
19. Benedetti, M. G., R. Piperno, L. Simoncini, P. Bonato, A. Tonini and S. Giannini (1999). "Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients." Mult Scler **5**(5): 363-368.
20. Benedict, R. H., A. S. Drake, L. N. Irwin, S. E. Frndak, K. A. Kunker, A. L. Khan, V. M. Kordovski, R. W. Motl and B. Weinstock-Guttman (2016). "Benchmarks of meaningful impairment on the MSFC and BICAMS." Mult Scler **22**(14): 1874-1882.
21. Bilney, B., M. Morris and K. Webster (2003). "Concurrent related validity of the GAITRite® walkway system for quantification of the spatial and temporal parameters of gait." Gait & posture **17**(1): 68-74.
22. Boes, M. K., J. J. Sosnoff, M. J. Socie, B. M. Sandroff, J. H. Pula and R. W. Motl (2012). "Postural control in multiple sclerosis: effects of disability status and dual task." J Neurol Sci **315**(1-2): 44-48.

23. Bohannon, R. W. and A. Williams Andrews (2011). "Normal walking speed: a descriptive meta-analysis." Physiotherapy **97**(3): 182-189.
24. Bosma, L., J. J. Kragt, C. H. Polman and B. M. Uitdehaag (2013). "Walking speed, rather than Expanded Disability Status Scale, relates to long-term patient-reported impact in progressive MS." Mult Scler **19**(3): 326-333.
25. Boudarham, J., S. Hameau, R. Zory, A. Hardy, D. Bensmail and N. Roche (2016). "Coactivation of Lower Limb Muscles during Gait in Patients with Multiple Sclerosis." PLoS One **11**(6): e0158267.
26. Brach, J. S., J. E. Berlin, J. M. VanSwearingen, A. B. Newman and S. A. Studenski (2005). "Too much or too little step width variability is associated with a fall history in older persons who walk at or near normal gait speed." Journal of neuroengineering and rehabilitation **2**(1): 21.
27. Brach, J. S., S. A. Studenski, S. Perera, J. M. VanSwearingen and A. B. Newman (2007). "Gait variability and the risk of incident mobility disability in community-dwelling older adults." The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences **62**(9): 983-988.
28. Briken, S., S. M. Gold, S. Patra, E. Vettorazzi, D. Harbs, A. Tallner, G. Ketels, K. H. Schulz and C. Heesen (2014). "Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial." Mult Scler **20**(3): 382-390.
29. Broekmans, T., D. Gijbels, B. O. Eijnde, G. Alders, I. Lamers, M. Roelants and P. Feys (2013). "The relationship between upper leg muscle strength and walking capacity in persons with multiple sclerosis." Mult Scler **19**(1): 112-119.
30. Brunnekreef, J. J., C. J. van Uden, S. van Moorsel and J. G. Kooloos (2005). "Reliability of videotaped observational gait analysis in patients with orthopedic impairments." BMC Musculoskelet Disord **6**: 17.
31. Bulguroglu, I., A. Guclu-Gunduz, G. Yazici, C. Ozkul, C. Irkeç, B. Nazliel and H. Z. Batur-Caglayan (2017). "The effects of Mat Pilates and Reformer Pilates in patients with Multiple Sclerosis: A randomized controlled study." NeuroRehabilitation **41**(2): 413-422.
32. Bulley, C., T. H. Mercer, J. E. Hooper, P. Cowan, S. Scott and M. L. van der Linden (2014). "Experiences of functional electrical stimulation (FES) and ankle foot orthoses (AFOs) for foot-drop in people with multiple sclerosis." Disabil Rehabil Assist Technol.
33. Bulley, C., T. H. Mercer, J. E. Hooper, P. Cowan, S. Scott and M. L. van der Linden (2015). "Experiences of functional electrical stimulation (FES) and ankle foot orthoses (AFOs) for foot-drop in people with multiple sclerosis." Disability and Rehabilitation: Assistive Technology **10**(6): 458-467.
34. Butzkueven, H., L. Kappos, F. Pellegrini, M. Trojano, H. Wiendl, R. N. Patel, A. Zhang, C. Hotermans and S. Belachew (2014). "Efficacy and safety of natalizumab in

multiple sclerosis: interim observational programme results." J Neurol Neurosurg Psychiatry **85**(11): 1190-1197.

35. Byrnes, K., P. J. Wu and S. Whillier (2018). "Is Pilates an effective rehabilitation tool? A systematic review." J Bodyw Mov Ther **22**(1): 192-202.

36. Cadavid, D., S. Jurgensen and S. Lee (2013). "Impact of natalizumab on ambulatory improvement in secondary progressive and disabled relapsing-remitting multiple sclerosis." PLoS One **8**(1): e53297.

37. Cameron, M. H. and S. Lord (2010). "Postural control in multiple sclerosis: implications for fall prevention." Curr Neurol Neurosci Rep **10**(5): 407-412.

38. Cameron, M. H., E. Thielman, R. Mazumder and D. Bourdette (2013). "Predicting falls in people with multiple sclerosis: fall history is as accurate as more complex measures." Mult Scler Int **2013**: 496325.

39. Cameron, M. H. and J. M. Wagner (2011). "Gait abnormalities in multiple sclerosis: pathogenesis, evaluation, and advances in treatment." Curr Neurol Neurosci Rep **11**(5): 507-515.

40. Citaker, S., A. Guclu-Gunduz, G. Yazici, D. Bayraktar, B. Nazliel and C. Irkec (2013). "Relationship between lower extremity isometric muscle strength and standing balance in patients with multiple sclerosis." NeuroRehabilitation **33**(2): 293-298.

41. Citaker, S., A. G. Gunduz, M. B. Guclu, B. Nazliel, C. Irkec and D. Kaya (2011). "Relationship between foot sensation and standing balance in patients with multiple sclerosis." Gait Posture **34**(2): 275-278.

42. Cleland, B. T., B. A. Ingraham, M. C. Pitluck, D. Woo and A. V. Ng (2016). "Reliability and Validity of Ratings of Perceived Exertion in Persons With Multiple Sclerosis." Arch Phys Med Rehabil **97**(6): 974-982.

43. Cofre Lizama, L. E., F. Khan, P. V. Lee and M. P. Galea (2016). "The use of laboratory gait analysis for understanding gait deterioration in people with multiple sclerosis." Mult Scler **22**(14): 1768-1776.

44. Cohen, E. T., D. Kietrys, S. G. Fogerite, M. Silva, K. Logan, D. A. Barone and J. S. Parrott (2017). "Feasibility and Impact of an 8-Week Integrative Yoga Program in People with Moderate Multiple Sclerosis-Related Disability: A Pilot Study." Int J MS Care **19**(1): 30-39.

45. Cohen, J. A., A. V. Krishnan, A. D. Goodman, J. Potts, P. Wang, E. Havrdova, C. Polman and R. A. Rudick (2014). "The clinical meaning of walking speed as measured by the timed 25-foot walk in patients with multiple sclerosis." JAMA Neurol **71**(11): 1386-1393.

46. Coleman, C. I., M. F. Sidovar, M. S. Roberts and C. Kohn (2013). "Impact of mobility impairment on indirect costs and health-related quality of life in multiple sclerosis." PLoS One **8**(1): e54756.

47. Coleman, C. I., D. M. Sobieraj and L. N. Marinucci (2012). "Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis." Current medical research and opinion **28**(1): 49-56.
48. Comber, L., R. Galvin and S. Coote (2017). "Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis." Gait Posture **51**: 25-35.
49. Comber, L., J. J. Sosnoff, R. Galvin and S. Coote (2018). "Postural control deficits in people with Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis." Gait Posture **61**: 445-452.
50. Compston, A. and A. Coles (2008). "Multiple sclerosis." Lancet **372**(9648): 1502-1517.
51. Conklyn, D., D. Stough, E. Novak, S. Paczak, K. Chemali and F. Bethoux (2010). "A home-based walking program using rhythmic auditory stimulation improves gait performance in patients with multiple sclerosis: a pilot study." Neurorehabil Neural Repair **24**(9): 835-842.
52. Coote, S. (2014). "Progressive resistance therapy is not the best way to rehabilitate deficits due to multiple sclerosis: Yes." Multiple Sclerosis **20**(2): 143-144.
53. Coote, S., M. Finlayson and J. J. Sosnoff (2014). "Level of mobility limitations and falls status in persons with multiple sclerosis." Arch Phys Med Rehabil **95**(5): 862-866.
54. Coote, S., M. Finlayson and J. J. Sosnoff (2014). "Level of mobility limitations and falls status in persons with multiple sclerosis." Archives of physical medicine and rehabilitation **95**(5): 862-866.
55. Coote, S., M. Uszynski, M. P. Herring, S. Hayes, C. Scarrott, J. Newell, S. Gallagher, A. Larkin and R. W. Motl (2017). "Effect of exercising at minimum recommendations of the multiple sclerosis exercise guideline combined with structured education or attention control education - secondary results of the step it up randomised controlled trial." BMC Neurol **17**(1): 119.
56. Cramer, H., R. Lauche, H. Azizi, G. Dobos and J. Langhorst (2014). "Yoga for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis." PLoS One **9**(11): e112414.
57. Creange, A., I. Serre, M. Levasseur, D. Audry, A. Nineb, D. Boerio, T. Moreau and P. Maison (2007). "Walking capacities in multiple sclerosis measured by global positioning system odometer." Mult Scler **13**(2): 220-223.
58. Crenshaw, S., T. Royer, J. Richards and D. Hudson (2006). "Gait variability in people with multiple sclerosis." Multiple Sclerosis Journal **12**(5): 613-619.

59. Dalgas, U. and E. Stenager (2014). "Progressive resistance therapy is not the best way to rehabilitate deficits due to multiple sclerosis: no." Multiple Sclerosis Journal **20**(2): 141.
60. Dalgas, U., E. Stenager and T. Ingemann-Hansen (2008). "Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training." Mult Scler **14**(1): 35-53.
61. Dalgas, U., E. Stenager, J. Jakobsen, T. Petersen, H. J. Hansen, C. Knudsen, K. Overgaard and T. Ingemann-Hansen (2009). "Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis." Neurology **73**(18): 1478-1484.
62. Dalgas, U., E. Stenager, J. Jakobsen, T. Petersen, H. J. Hansen, C. Knudsen, K. Overgaard and T. Ingemann-Hansen (2010). "Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training." Mult Scler **16**(4): 480-490.
63. Dalgas, U., E. Stenager, J. Jakobsen, T. Petersen, K. Overgaard and T. Ingemann-Hansen (2010). "Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis." Mult Scler **16**(11): 1367-1376.
64. Davies, B. L., R. M. Hoffman and M. J. Kurz (2016). "Individuals with multiple sclerosis redistribute positive mechanical work from the ankle to the hip during walking." Gait & posture **49**: 329-333.
65. de Leon, R. D., J. A. Hodgson, R. R. Roy and V. R. Edgerton (1998). "Locomotor capacity attributable to step training versus spontaneous recovery after spinalization in adult cats." J Neurophysiol **79**(3): 1329-1340.
66. Devasahayam, A. J., M. B. Downer and M. Ploughman (2017). "The effects of aerobic exercise on the recovery of walking ability and neuroplasticity in people with multiple sclerosis: a systematic review of animal and clinical studies." Multiple sclerosis international **2017**.
67. Dlugonski, D., L. A. Pilutti, B. M. Sandroff, Y. Suh, S. Balantrapu and R. W. Motl (2013). "Steps per day among persons with multiple sclerosis: variation by demographic, clinical, and device characteristics." Arch Phys Med Rehabil **94**(8): 1534-1539.
68. Dodd, K. J., N. F. Taylor, N. Shields, D. Prasad, E. McDonald and A. Gillon (2011). "Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial." Mult Scler **17**(11): 1362-1374.
69. Duff, W. R., J. W. Andrushko, D. W. Renshaw, P. D. Chilibeck, J. P. Farthing, J. Danielson and C. D. Evans (2018). "Impact of Pilates Exercise in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial." International journal of MS care **20**(2): 92-100.
70. Dujmovic, I., S. Radovanovic, V. Martinovic, J. Dackovic, G. Maric, S. Mesaros, T. Pekmezovic, V. Kostic and J. Drulovic (2017). "Gait pattern in patients with different multiple sclerosis phenotypes." Mult Scler Relat Disord **13**: 13-20.

71. Dunning, K., M. W. O'Dell, P. Kluding and K. McBride (2015). "Peroneal Stimulation for Foot Drop After Stroke: A Systematic Review." Am J Phys Med Rehabil **94**(8): 649-664.
72. Dylevský, I. (2009). Funkční anatomie. nakl.Grada, Praha 2009, ISBN 978-80-247-3240-4
73. Einarsson, U., K. Gottberg, S. Fredrikson, L. von Koch and L. W. Holmqvist (2006). "Activities of daily living and social activities in people with multiple sclerosis in Stockholm County." Clin Rehabil **20**(6): 543-551.
74. Elsworth-Edelsten, C., A. Bonnefoy-Mazure, M. Laidet, S. Armand, F. Assal, P. Lalive and G. Allali (2017). "Upper limb movement analysis during gait in multiple sclerosis patients." Hum Mov Sci **54**: 248-252.
75. Engelhard, M. M., S. R. Dandu, S. D. Patek, J. C. Lach and M. D. Goldman (2016). "Quantifying six-minute walk induced gait deterioration with inertial sensors in multiple sclerosis subjects." Gait Posture **49**: 340-345.
76. Engelhard, M. M., S. D. Patek, J. C. Lach and M. D. Goldman (2018). "Real-world walking in multiple sclerosis: Separating capacity from behavior." Gait Posture **59**: 211-216.
77. Feinstein, A., J. Freeman and A. C. Lo (2015). "Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed." The Lancet Neurology **14**(2): 194-207.
78. Fernandez del Olmo, M. and J. Cudeiro (2003). "A simple procedure using auditory stimuli to improve movement in Parkinson's disease: a pilot study." Neurol Clin Neurophysiol **2003**(2): 1-7.
79. Feys, P., D. Severijns, S. Vantenderloo, K. Knuts, D. Hannes, D. Gijbels and I. Wens (2013). "Spatio-temporal gait parameters change differently according to speed instructions and walking history in MS patients with different ambulatory dysfunction." Mult Scler Relat Disord **2**(3): 238-246.
80. Filli, L., B. Zorner, S. Kapitza, K. Reuter, L. Lorincz, D. Weller, T. Sutter, T. Killeen, P. Gruber, J. A. Petersen, M. Weller and M. Linnebank (2017). "Monitoring long-term efficacy of fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis." Neurology **88**(9): 832-841.
81. Finlayson, M. (2004). "Concerns about the future among older adults with multiple sclerosis." Am J Occup Ther **58**(1): 54-63.
82. Finlayson, M. (2012). Multiple sclerosis rehabilitation: from impairment to participation, Crc Press. ISBN 978-1439828847
83. Finlayson, M. and T. van Denend (2003). "Experiencing the loss of mobility: perspectives of older adults with MS." Disabil Rehabil **25**(20): 1168-1180.

84. Fischer, J., R. Rudick, G. Cutter, S. Reingold and N. M. S. C. O. A. T. Force (1999). "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment." Multiple Sclerosis Journal **5**(4): 244-250.
85. Flegel, M., K. Knox and D. Nickel (2012). "Step-length variability in minimally disabled women with multiple sclerosis or clinically isolated syndrome." International journal of MS care **14**(1): 26-30.
86. Fox, E. E., A. D. Hough, S. Creanor, M. Gear and J. A. Freeman (2016). "Effects of Pilates-Based Core Stability Training in Ambulant People With Multiple Sclerosis: Multicenter, Assessor-Blinded, Randomized Controlled Trial." Phys Ther **96**(8): 1170-1178.
87. Franceschini, M., A. Rampello, F. Bovolenta, M. Aiello, P. Tzani and A. Chetta (2010). "Cost of walking, exertional dyspnoea and fatigue in individuals with multiple sclerosis not requiring assistive devices." J Rehabil Med **42**(8): 719-723.
88. Freeman, J., M. Gear, A. Pauli, P. Cowan, C. Finnigan, H. Hunter, C. Mobberley, A. Nock, R. Sims and J. Thain (2010). "The effect of core stability training on balance and mobility in ambulant individuals with multiple sclerosis: a multi-centre series of single case studies." Multiple Sclerosis Journal **16**(11): 1377-1384.
89. Freund, J. E., D. M. Stetts and S. Vallabhajosula (2016). "Relationships between trunk performance, gait and postural control in persons with multiple sclerosis." NeuroRehabilitation **39**(2): 305-317.
90. Fritz, N. E., A. Jiang, J. Keller and K. M. Zackowski (2016). "Utility of the Six-Spot Step Test as a Measure of Walking Performance in Ambulatory Individuals With Multiple Sclerosis." Arch Phys Med Rehabil **97**(4): 507-512.
91. Fritz, N. E., R. E. Marasigan, P. A. Calabresi, S. D. Newsome and K. M. Zackowski (2015). "The impact of dynamic balance measures on walking performance in multiple sclerosis." Neurorehabil Neural Repair **29**(1): 62-69.
92. Fritz, N. E., S. D. Newsome, A. Eloyan, R. E. Marasigan, P. A. Calabresi and K. M. Zackowski (2015). "Longitudinal relationships among posturography and gait measures in multiple sclerosis." Neurology **84**(20): 2048-2056.
93. Fritz, S. and M. Lusardi (2009). "White paper: "walking speed: the sixth vital sign". " Journal of geriatric physical therapy **32**(2): 2-5.
94. Frndak, S. E., L. N. Irwin, V. M. Kordovski, K. Milleville, C. Fisher, A. S. Drake and R. H. Benedict (2015). "Negative work events reported online precede job loss in multiple sclerosis." Journal of the neurological sciences **357**(1-2): 209-214.
95. Galea, M. P., L. E. Cofre Lizama, H. Butzkueven and T. J. Kilpatrick (2017). "Gait and balance deterioration over a 12-month period in multiple sclerosis patients with EDSS scores \leq 3.0." NeuroRehabilitation **40**(2): 277-284.

96. Garrett, M., N. Hogan, A. Larkin, J. Saunders, P. Jakeman and S. Coote (2013). "Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: an assessor-blind randomized controlled trial." Mult Scler **19**(6): 782-789.
97. Garrett, M., N. Hogan, A. Larkin, J. Saunders, P. Jakeman and S. Coote (2013). "Exercise in the community for people with multiple sclerosis--a follow-up of people with minimal gait impairment." Mult Scler **19**(6): 790-798.
98. Gianfrancesco, M. A., E. W. Triche, J. A. Fawcett, M. P. Labas, T. S. Patterson and A. C. Lo (2011). "Speed- and cane-related alterations in gait parameters in individuals with multiple sclerosis." Gait Posture **33**(1): 140-142.
99. Gijbels, D., G. Alders, E. Van Hoof, C. Charlier, M. Roelants, T. Broekmans, B. O. Eijnde and P. Feys (2010). "Predicting habitual walking performance in multiple sclerosis: relevance of capacity and self-report measures." Mult Scler **16**(5): 618-626.
100. Gijbels, D., U. Dalgas, A. Romberg, V. de Groot, F. Bethoux, C. Vaney, B. Gebara, C. S. Medina, H. Maamagi, K. Rasova, B. M. de Noordhout, K. Knuts and P. Feys (2012). "Which walking capacity tests to use in multiple sclerosis? A multicentre study providing the basis for a core set." Mult Scler **18**(3): 364-371.
101. Givon, U., G. Zeilig and A. Achiron (2009). "Gait analysis in multiple sclerosis: characterization of temporal-spatial parameters using GAITRite functional ambulation system." Gait Posture **29**(1): 138-142.
102. Godi, M., F. Franchignoni, M. Caligari, A. Giordano, A. M. Turcato and A. Nardone (2013). "Comparison of reliability, validity, and responsiveness of the mini-BESTest and Berg Balance Scale in patients with balance disorders." Phys Ther **93**(2): 158-167.
103. Goldman, M. D., R. A. Marrie and J. A. Cohen (2008). "Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls." Mult Scler **14**(3): 383-390.
104. Goldman, M. D., R. W. Motl, J. Scagnelli, J. H. Pula, J. J. Sosnoff and D. Cadavid (2013). "Clinically meaningful performance benchmarks in MS: timed 25-foot walk and the real world." Neurology **81**(21): 1856-1863.
105. Goodman, A. D., T. R. Brown, K. R. Edwards, L. B. Krupp, R. T. Schapiro, R. Cohen, L. N. Marinucci and A. R. Blight (2010). "A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis." Ann Neurol **68**(4): 494-502.
106. Goodman, A. D., T. R. Brown, L. B. Krupp, R. T. Schapiro, S. R. Schwid, R. Cohen, L. N. Marinucci and A. R. Blight (2009). "Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial." Lancet **373**(9665): 732-738.
107. Goodman, A. D., T. R. Brown, R. T. Schapiro, M. Klingler, R. Cohen and A. R. Blight (2014). "A pooled analysis of two phase 3 clinical trials of dalfampridine in patients with multiple sclerosis." Int J MS Care **16**(3): 153-160.

108. Gorgas, A. M., G. L. Widener, C. Gibson-Horn and D. D. Allen (2015). "Gait changes with balance-based torso-weighting in people with multiple sclerosis." Physiother Res Int **20**(1): 45-53.
109. Götz-Neumann, K. (2006). Gehen verstehen: Ganganalyse in der Physiotherapie; 18 Tabellen, Georg Thieme Verlag. ISBN 3131323736
110. Grobelny, A., J. R. Behrens, S. Mertens, K. Otte, S. Mansow-Model, T. Kruger, E. Gusho, J. Bellmann-Strobl, F. Paul, A. U. Brandt and T. Schmitz-Hubsch (2017). "Maximum walking speed in multiple sclerosis assessed with visual perceptive computing." PLoS One **12**(12): e0189281.
111. Guclu-Gunduz, A., S. Citaker, C. Irkeç, B. Nazliel and H. Z. Batur-Caglayan (2014). "The effects of pilates on balance, mobility and strength in patients with multiple sclerosis." NeuroRehabilitation **34**(2): 337-342.
112. Guner, S. and F. Inanici (2015). "Yoga therapy and ambulatory multiple sclerosis Assessment of gait analysis parameters, fatigue and balance." J Bodyw Mov Ther **19**(1): 72-81.
113. Gunn, H., S. Creanor, B. Haas, J. Marsden and J. Freeman (2014). "Frequency, characteristics, and consequences of falls in multiple sclerosis: findings from a cohort study." Arch Phys Med Rehabil **95**(3): 538-545.
114. Gutierrez, G. M., J. W. Chow, M. D. Tillman, S. C. McCoy, V. Castellano and L. J. White (2005). "Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis." Arch Phys Med Rehabil **86**(9): 1824-1829.
115. Hamalainen, P., A. Ikonen, A. Romberg, H. Helenius and J. Ruutiainen (2012). "The effects of heat stress on cognition in persons with multiple sclerosis." Mult Scler **18**(4): 489-497.
116. Hamilton, F., L. Rochester, L. Paul, D. Rafferty, C. P. O'Leary and J. J. Evans (2009). "Walking and talking: an investigation of cognitive-motor dual tasking in multiple sclerosis." Mult Scler **15**(10): 1215-1227.
117. Hather, B. M., G. R. Adams, P. A. Tesch and G. A. Dudley (1992). "Skeletal muscle responses to lower limb suspension in humans." J Appl Physiol (1985) **72**(4): 1493-1498.
118. Hausdorff, J. M. (2005). "Gait variability: methods, modeling and meaning." J Neuroeng Rehabil **2**: 19.
119. Hausdorff, J. M. (2005). "Gait variability: methods, modeling and meaning." Journal of neuroengineering and rehabilitation **2**(1): 19.
120. Hausdorff, J. M., M. E. Nelson, D. Kaliton, J. E. Layne, M. J. Bernstein, A. Nuernberger and M. A. Singh (2001). "Etiology and modification of gait instability in

older adults: a randomized controlled trial of exercise." J Appl Physiol (1985) **90**(6): 2117-2129.

121. Hausdorff, J. M., D. A. Rios and H. K. Edelberg (2001). "Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study." Arch Phys Med Rehabil **82**(8): 1050-1056.

122. Heesen, C., J. Bohm, C. Reich, J. Kasper, M. Goebel and S. M. Gold (2008). "Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable." Mult Scler **14**(7): 988-991.

123. Heine, M., I. van de Port, M. B. Rietberg, E. E. van Wegen and G. Kwakkel (2015). "Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis." Cochrane Database Syst Rev(9): Cd009956.

124. Hoang, P. D., S. C. Gandevia and R. D. Herbert (2014). "Prevalence of joint contractures and muscle weakness in people with multiple sclerosis." Disabil Rehabil **36**(19): 1588-1593.

125. Hobart, J., A. R. Blight, A. Goodman, F. Lynn and N. Putzki (2013). "Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS." Neurology **80**(16): 1509-1517.

126. Hobart, J., A. R. Blight, A. Goodman, F. Lynn and N. Putzki (2013). "Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS." Neurology **80**(16): 1509-1517.

127. Hobart, J., T. Ziemssen, P. Feys, M. Linnebank, A. D. Goodman, R. Farrell, R. Hupperts, A. R. Blight, V. Englishby, M. McNeill, I. Chang, G. Lima and J. Elkins (2019). "Assessment of Clinically Meaningful Improvements in Self-Reported Walking Ability in Participants with Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III ENHANCE Trial of Prolonged-Release Fampridine." CNS Drugs **33**(1): 61-79.

128. Hobart, J. C., A. Riazi, D. L. Lamping, R. Fitzpatrick and A. J. Thompson (2003). "Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12)." Neurology **60**(1): 31-36.

129. Hogan, N., M. Kehoe, A. Larkin and S. Coote (2014). "The Effect of Community Exercise Interventions for People with MS Who Use Bilateral Support for Gait." Mult Scler Int **2014**: 109142.

130. Honarmand, K., N. Akbar, N. Kou and A. Feinstein (2011). "Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite." Journal of Neurology **258**(2): 244-249.

131. Horáková, D. (2017). Autoimunita nervového systému v kazuistikách. Mladá fronta, Praha 2019, ISBN 978-80-204-4572-8

132. Horáková, D. (2018). "Registr pacientů s roztroušenou sklerózou ReMuS – kam jsme se posunuli za pět let existence registru." Neurologie pro praxi **19**(6): 467-472.
133. Hsieh, K. L., R. Sun and J. J. Sosnoff (2017). "Cognition is associated with gait variability in individuals with multiple sclerosis." J Neural Transm (Vienna) **124**(12): 1503-1508.
134. Huisinga, J. M., M. L. Filipi, K. K. Schmid and N. Stergiou (2011). "Is there a relationship between fatigue questionnaires and gait mechanics in persons with multiple sclerosis?" Arch Phys Med Rehabil **92**(10): 1594-1601.
135. Huisinga, J. M., M. Mancini, R. J. St George and F. B. Horak (2013). "Accelerometry reveals differences in gait variability between patients with multiple sclerosis and healthy controls." Ann Biomed Eng **41**(8): 1670-1679.
136. Huisinga, J. M., K. K. Schmid, M. L. Filipi and N. Stergiou (2013). "Gait mechanics are different between healthy controls and patients with multiple sclerosis." J Appl Biomech **29**(3): 303-311.
137. Hupperts, R., J. Lycke, C. Short, C. Gasperini, M. McNeill, R. Medori, A. Tofil-Kaluza, M. Hovenden, L. R. Mehta and J. Elkins (2016). "Prolonged-release fampridine and walking and balance in MS: randomised controlled MOBILE trial." Mult Scler **22**(2): 212-221.
138. Cha, J., C. Heng, D. J. Reinkensmeyer, R. R. Roy, V. R. Edgerton and R. D. De Leon (2007). "Locomotor ability in spinal rats is dependent on the amount of activity imposed on the hindlimbs during treadmill training." J Neurotrauma **24**(6): 1000-1012.
139. Chisari, C., M. Venturi, F. Bertolucci, C. Fanciullacci and B. Rossi (2014). "Benefits of an intensive task-oriented circuit training in Multiple Sclerosis patients with mild disability." NeuroRehabilitation **35**(3): 509-518.
140. Chung, L. H., J. G. Remelius, R. E. Van and J. A. Kent-Braun (2008). "Leg power asymmetry and postural control in women with multiple sclerosis." Medicine and science in sports and exercise **40**(10): 1717-1724.
141. Iaffaldano, P., R. G. Viterbo, D. Paolicelli, G. Lucchese, E. Portaccio, B. Goretti, V. Direnzo, M. D'Onghia, S. Zoccolella, M. P. Amato and M. Trojano (2012). "Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study." PLoS One **7**(4): e35843.
142. Jakobsson, F., L. Edstrom, L. Grimby and L. E. Thornell (1991). "Disuse of anterior tibial muscle during locomotion and increased proportion of type II fibres in hemiplegia." J Neurol Sci **105**(1): 49-56.
143. Jamali, A., E. Sadeghi-Demneh, N. Fereshtenajad and S. Hillier (2017). "Somatosensory impairment and its association with balance limitation in people with multiple sclerosis." Gait Posture **57**: 224-229.

144. Jonkers, I., G. Nuyens, J. Seghers, M. Nuttin and A. Spaepen (2004). "Muscular effort in multiple sclerosis patients during powered wheelchair manoeuvres." Clinical Biomechanics **19**(9): 929-938.
145. Julian, L. J., L. Vella, T. Vollmer, O. Hadjimichael and D. C. Mohr (2008). "Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force." J Neurol **255**(9): 1354-1360.
146. Kahneman, D. (1973). Attention and effort, Citeseer.
147. Kaipust, J. P., J. M. Huisinga, M. Filipi and N. Stergiou (2012). "Gait variability measures reveal differences between multiple sclerosis patients and healthy controls." Motor control **16**(2): 229-244.
148. Kalron, A. (2015). "Association between perceived fatigue and gait parameters measured by an instrumented treadmill in people with multiple sclerosis: a cross-sectional study." J Neuroeng Rehabil **12**: 34.
149. Kalron, A. (2016). "Construct validity of the walk ratio as a measure of gait control in people with multiple sclerosis without mobility aids." Gait Posture **47**: 103-107.
150. Kalron, A. (2016). "The correlation between symptomatic fatigue to definite measures of gait in people with multiple sclerosis." Gait & posture **44**: 178-183.
151. Kalron, A. (2017). "Association between gait variability, falls and mobility in people with multiple sclerosis: A specific observation on the EDSS 4.0-4.5 level." NeuroRehabilitation **40**(4): 579-585.
152. Kalron, A., A. Achiron and Z. Dvir (2011). "Muscular and gait abnormalities in persons with early onset multiple sclerosis." J Neurol Phys Ther **35**(4): 164-169.
153. Kalron, A. and G. Allali (2017). "Gait and cognitive impairments in multiple sclerosis: the specific contribution of falls and fear of falling." J Neural Transm (Vienna) **124**(11): 1407-1416.
154. Kalron, A., R. Aloni, U. Givon and S. Menascu (2018). "Fear of falling, not falls, impacts leisure-time physical activity in people with multiple sclerosis." Gait Posture **65**: 33-38.
155. Kalron, A., Z. Dvir and A. Achiron (2010). "Walking while talking--difficulties incurred during the initial stages of multiple sclerosis disease process." Gait Posture **32**(3): 332-335.
156. Kalron, A., Z. Dvir, L. Frid and A. Achiron (2013). "Quantifying gait impairment using an instrumented treadmill in people with multiple sclerosis." ISRN Neurol **2013**: 867575.
157. Kalron, A., Z. Dvir, U. Givon, H. Baransi and A. Achiron (2014). "Gait and jogging parameters in people with minimally impaired multiple sclerosis." Gait Posture **39**(1): 297-302.

158. Kalron, A. and U. Givon (2016). "Gait characteristics according to pyramidal, sensory and cerebellar EDSS subcategories in people with multiple sclerosis." J Neurol **263**(9): 1796-1801.
159. Kalron, A., D. Nitzani, D. Magalashvili, M. Dolev, S. Menascu, Y. Stern, U. Rosenblum, D. Pasitselsky, L. Frid, G. Zeilig, C. Barmatz, U. Givon and A. Achiron (2015). "A personalized, intense physical rehabilitation program improves walking in people with multiple sclerosis presenting with different levels of disability: a retrospective cohort." BMC Neurol **15**: 21.
160. Kalron, A., U. Rosenblum, L. Frid and A. Achiron (2017). "Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial." Clinical rehabilitation **31**(3): 319-328.
161. Kalron, A., U. Rosenblum, L. Frid and A. Achiron (2017). "Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial." Clin Rehabil **31**(3): 319-328.
162. Kanekar, N., Y. J. Lee and A. S. Aruin (2013). "Effect of light finger touch in balance control of individuals with multiple sclerosis." Gait Posture **38**(4): 643-647.
163. Kappos, L., D. Bates, G. Edan, M. Eraksoy, A. Garcia-Merino, N. Grigoriadis, H. P. Hartung, E. Havrdova, J. Hillert, R. Hohlfeld, M. Kremenutzky, O. Lyon-Caen, A. Miller, C. Pozzilli, M. Ravnborg, T. Saida, C. Sindic, K. Vass, D. B. Clifford, S. Hauser, E. O. Major, P. W. O'Connor, H. L. Weiner, M. Clanet, R. Gold, H. H. Hirsch, E. W. Radu, P. S. Sorensen and J. King (2011). "Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring." Lancet Neurol **10**(8): 745-758.
164. Kaufman, M., D. Moyer and J. Norton (2000). "The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite." Multiple Sclerosis Journal **6**(4): 286-290.
165. Kaufman, M., D. Moyer and J. Norton (2000). "The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite." Mult Scler **6**(4): 286-290.
166. Kelleher, K. J., W. Spence, S. Solomonidis and D. Apatsidis (2010). "The characterisation of gait patterns of people with multiple sclerosis." Disabil Rehabil **32**(15): 1242-1250.
167. Kelleher, K. J., W. D. Spence, S. E. Solomonidis and D. P. Apatsidis (2009). "The effect of impaired plantar sensation on gait in people with multiple sclerosis." International Journal of MS Care **11**(1): 25-31.
168. Kelly, J. O., S. L. Kilbreath, G. M. Davis, B. Zeman and J. Raymond (2003). "Cardiorespiratory fitness and walking ability in subacute stroke patients." Arch Phys Med Rehabil **84**(12): 1780-1785.

169. Kelly, V. E., A. J. Eusterbrock and A. Shumway-Cook (2012). "A review of dual-task walking deficits in people with Parkinson's disease: motor and cognitive contributions, mechanisms, and clinical implications." Parkinsons Dis **2012**: 918719.
170. Kempen, J. C., V. de Groot, D. L. Knol, C. H. Polman, G. J. Lankhorst and H. Beckerman (2011). "Community walking can be assessed using a 10-metre timed walk test." Mult Scler **17**(8): 980-990.
171. Kent-Braun, J. A., A. V. Ng, M. Castro, M. W. Weiner, D. Gelinas, G. A. Dudley and R. G. Miller (1997). "Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis." J Appl Physiol (1985) **83**(6): 1998-2004.
172. Kent-Braun, J. A., K. R. Sharma, M. W. Weiner and R. G. Miller (1994). "Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis." Muscle Nerve **17**(10): 1162-1169.
173. Kerling, A., K. Keweloh, U. Tegtbur, M. Kuck, L. Grams, H. Horstmann and A. Windhagen (2015). "Effects of a Short Physical Exercise Intervention on Patients with Multiple Sclerosis (MS)." Int J Mol Sci **16**(7): 15761-15775.
174. Keune, P. M., A. J. Cocks, W. R. Young, J. M. Burschka, S. Hansen, U. Hofstadt-van Oy, P. Oschmann and J. Muenssinger (2015). "Dynamic walking features and improved walking performance in multiple sclerosis patients treated with fampridine (4-aminopyridine)." BMC Neurol **15**: 171.
175. Khaleeli, Z., O. Ciccarelli, F. Manfredonia, F. Barkhof, B. Brochet, M. Cercignani, V. Dousset, M. Filippi, X. Montalban, C. Polman, M. Rovaris, A. Rovira, J. Sastre-Garriga, M. Vellinga, D. Miller and A. Thompson (2008). "Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter study." Ann Neurol **63**(6): 790-793.
176. Khurana, S. R., A. G. Beranger and E. R. Felix (2017). "Perceived exertion is lower when using a functional electrical stimulation Neuroprosthesis compared with an ankle-foot Orthosis in persons with multiple sclerosis: a preliminary study." American journal of physical medicine & rehabilitation **96**(3): 133-139.
177. Kierkegaard, M., U. Einarsson, K. Gottberg, L. von Koch and L. W. Holmqvist (2012). "The relationship between walking, manual dexterity, cognition and activity/participation in persons with multiple sclerosis." Multiple Sclerosis Journal **18**(5): 639-646.
178. Kieseier, B. C. and C. Pozzilli (2012). "Assessing walking disability in multiple sclerosis." Mult Scler **18**(7): 914-924.
179. Kileff, J. and A. Ashburn (2005). "A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis." Clin Rehabil **19**(2): 165-169.
180. Kim, C. M. and J. J. Eng (2003). "Symmetry in vertical ground reaction force is accompanied by symmetry in temporal but not distance variables of gait in persons with stroke." Gait Posture **18**(1): 23-28.

181. Kister, I., E. Chamot, A. R. Salter, G. R. Cutter, T. E. Bacon and J. Herbert (2013). "Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians." Neurology **80**(11): 1018-1024.
182. Kjolhede, T., K. Vissing, D. Langeskov-Christensen, E. Stenager, T. Petersen and U. Dalgas (2015). "Relationship between muscle strength parameters and functional capacity in persons with mild to moderate degree multiple sclerosis." Mult Scler Relat Disord **4**(2): 151-158.
183. Kleim, J. A. and T. A. Jones (2008). "Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage." J Speech Lang Hear Res **51**(1): S225-239.
184. Kragt, J., F. A. van der Linden, J. Nielsen, B. M. Uitdehaag and C. Polman (2006). "Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis." Multiple Sclerosis Journal **12**(5): 594-598.
185. Krebs, D. E., J. E. Edelstein and S. Fishman (1985). "Reliability of observational kinematic gait analysis." Phys Ther **65**(7): 1027-1033.
186. Krobot, A. (2015). "Poznámky k chůzi a běhu v ambulanci klinického neurologa." Neurologie pro praxi **16**(4): 200-204.
187. Kubala Havrdová, E., K. Zápotocká and V. Bratrychová (2013). Roztroušená skleróza. Mladá fronta, Praha 2013, ISBN 978-80-204-3154-7
188. Kucuk, F., B. Kara, E. C. Poyraz and E. Idiman (2016). "Improvements in cognition, quality of life, and physical performance with clinical Pilates in multiple sclerosis: a randomized controlled trial." J Phys Ther Sci **28**(3): 761-768.
189. Kunkel, A., M. Fischer, J. Faiss, D. Dahne, W. Kohler and J. H. Faiss (2015). "Impact of natalizumab treatment on fatigue, mood, and aspects of cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis." Front Neurol **6**: 97.
190. Kurtzke, J. F. (1955). "A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis." Neurology **5**(8): 580-583.
191. Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." Neurology **33**(11): 1444-1452.
192. Lamprecht, S. and H. Lamprecht (2016). Training in der Neuroreha: Medizinische Trainingstherapie, Sport und Übungen, Georg Thieme Verlag. ISBN 9783132019713
193. LaRocca, N. G. (2011). "Impact of walking impairment in multiple sclerosis." The Patient: Patient-Centered Outcomes Research **4**(3): 189-201.
194. Larson, R. D. (2011). Bilateral Differences in Leg Performance in Individuals with Multiple Sclerosis: Implications for Fatigue and Function, University of Georgia.

195. Larson, R. D., D. J. Larson, T. B. Baumgartner and L. J. White (2013). "Repeatability of the timed 25-foot walk test for individuals with multiple sclerosis." Clin Rehabil **27**(8): 719-723.
196. Latimer-Cheung, A. E., K. A. M. Ginis, A. L. Hicks, R. W. Motl, L. A. Pilutti, M. Duggan, G. Wheeler, R. Persad and K. M. Smith (2013). "Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis." Archives of physical medicine and rehabilitation **94**(9): 1829-1836. e1827.
197. Learmonth, Y. C., L. Paul, A. K. McFadyen, P. Mattison and L. Miller (2012). "Reliability and clinical significance of mobility and balance assessments in multiple sclerosis." Int J Rehabil Res **35**(1): 69-74.
198. Learmonth, Y. C., L. A. Pilutti and R. W. Motl (2015). "Generalised cognitive motor interference in multiple sclerosis." Gait Posture **42**(1): 96-100.
199. Lecat, M., P. Decavel, E. Magnin, B. Lucas, V. Gremeaux and Y. Sagawa (2017). "Multiple Sclerosis and Clinical Gait Analysis before and after Fampridine: A Systematic Review." Eur Neurol **78**(5-6): 272-286.
200. Liberson, W. T., H. J. Holmquest, D. Scot and M. Dow (1961). "Functional electrotherapy: stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of the gait of hemiplegic patients." Arch Phys Med Rehabil **42**: 101-105.
201. Lizrova Preiningerova, J., K. Novotna, J. Ruzs, L. Sucha, E. Ruzicka and E. Havrdova (2015). "Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5)." J Neuroeng Rehabil **12**: 14.
202. Lord, S., K. Baker, A. Nieuwboer, D. Burn and L. Rochester (2011). "Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction?" Journal of neurology **258**(4): 566-572.
203. Lord, S., D. Wade and P. Halligan (1998). "A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study." Clinical rehabilitation **12**(6): 477-486.
204. Lublin, F. D., S. C. Reingold, J. A. Cohen, G. R. Cutter, P. S. Sorensen, A. J. Thompson, J. S. Wolinsky, L. J. Balcer, B. Banwell, F. Barkhof, B. Bebo, Jr., P. A. Calabresi, M. Clanet, G. Comi, R. J. Fox, M. S. Freedman, A. D. Goodman, M. Inglese, L. Kappos, B. C. Kieseier, J. A. Lincoln, C. Lubetzki, A. E. Miller, X. Montalban, P. W. O'Connor, J. Petkau, C. Pozzilli, R. A. Rudick, M. P. Sormani, O. Stuve, E. Waubant and C. H. Polman (2014). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions." Neurology **83**(3): 278-286.
205. Macniven, J. A., C. Davis, M. Y. Ho, C. M. Bradshaw, E. Szabadi and C. S. Constantinescu (2008). "Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning?" J Int Neuropsychol Soc **14**(5): 805-814.

206. Maki, B. E. (1997). "Gait changes in older adults: predictors of falls or indicators of fear." J Am Geriatr Soc **45**(3): 313-320.
207. Malcay, O., Y. Grinberg, S. Berkowitz, L. HersHKovitz and A. Kalron (2017). "Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: What happens when the gait speed is fixed?" Gait Posture **57**: 211-216.
208. Manago, M. M., J. R. Hebert, J. Kittelson and M. Schenkman (2018). "Contributions of Ankle, Knee, Hip, and Trunk Muscle Function to Gait Performance in People With Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Analysis." Phys Ther **98**(7): 595-604.
209. Marandi, S. M., V. S. Nejad, Z. Shanazari and V. Zolaktaf (2013). "A comparison of 12 weeks of pilates and aquatic training on the dynamic balance of women with multiple sclerosis." Int J Prev Med **4**(Suppl 1): S110-117.
210. Mark, V. W., E. Taub, K. Bashir, G. Uswatte, A. Delgado, M. H. Bowman, C. C. Bryson, S. McKay and G. R. Cutter (2008). "Constraint-Induced Movement therapy can improve hemiparetic progressive multiple sclerosis. Preliminary findings." Mult Scler **14**(7): 992-994.
211. Mark, V. W., E. Taub, G. Uswatte, K. Bashir, G. R. Cutter, C. C. Bryson, S. Bishop-McKay and M. H. Bowman (2013). "Constraint-induced movement therapy for the lower extremities in multiple sclerosis: case series with 4-year follow-up." Arch Phys Med Rehabil **94**(4): 753-760.
212. Martin, C. L., B. A. Phillips, T. J. Kilpatrick, H. Butzkueven, N. Tubridy, E. McDonald and M. P. Galea (2006). "Gait and balance impairment in early multiple sclerosis in the absence of clinical disability." Mult Scler **12**(5): 620-628.
213. Martin, T. P., R. B. Stein, P. H. Hoepfner and D. C. Reid (1992). "Influence of electrical stimulation on the morphological and metabolic properties of paralyzed muscle." J Appl Physiol (1985) **72**(4): 1401-1406.
214. Mathiesen, H. K. and P. S. Sorensen (2013). "Prolonged-release fampridine improves walking in a proportion of patients with multiple sclerosis." Expert Rev Neurother **13**(12): 1309-1317.
215. Mazumder, R., C. Murchison, D. Bourdette and M. Cameron (2014). "Falls in people with multiple sclerosis compared with falls in healthy controls." PLoS One **9**(9): e107620.
216. McCullagh, R., A. P. Fitzgerald, R. P. Murphy and G. Cooke (2008). "Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study." Clin Rehabil **22**(3): 206-214.
217. McGinnis, R. S., N. Mahadevan, Y. Moon, K. Seagers, N. Sheth, J. A. Wright Jr, S. DiCristofaro, I. Silva, E. Jortberg and M. Ceruolo (2017). "A machine learning approach for gait speed estimation using skin-mounted wearable sensors: From healthy controls to individuals with multiple sclerosis." PloS one **12**(6): e0178366.

218. McGuigan, C. and M. Hutchinson (2004). "Confirming the validity and responsiveness of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12)." Neurology **62**(11): 2103-2105.
219. Mehta, L., M. McNeill, J. Hobart, K. W. Wyrwich, J. L. Poon, P. Auguste, J. Zhong and J. Elkins (2015). "Identifying an important change estimate for the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12v1) for interpreting clinical trial results." Mult Scler J Exp Transl Clin **1**: 2055217315596993.
220. Melanson, E. L., J. R. Knoll, M. L. Bell, W. T. Donahoo, J. O. Hill, L. J. Nysse, L. Lanningham-Foster, J. C. Peters and J. A. Levine (2004). "Commercially available pedometers: considerations for accurate step counting." Prev Med **39**(2): 361-368.
221. Merchut, M. P. and G. Gruener (1993). "Quantitative sensory threshold testing in patients with multiple sclerosis." Electromyogr Clin Neurophysiol **33**(2): 119-124.
222. Miller, L., A. McFadyen, A. C. Lord, R. Hunter, L. Paul, D. Rafferty, R. Bowers and P. Mattison (2017). "Functional Electrical Stimulation for Foot Drop in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect on Gait Speed." Arch Phys Med Rehabil **98**(7): 1435-1452.
223. Miller, L., D. Rafferty, L. Paul and P. Mattison (2016). "The impact of walking speed on the effects of functional electrical stimulation for foot drop in people with multiple sclerosis." Disability and Rehabilitation: Assistive Technology **11**(6): 478-483.
224. Miller, L., D. Rafferty, L. Paul and P. Mattison (2016). "The impact of walking speed on the effects of functional electrical stimulation for foot drop in people with multiple sclerosis." Disabil Rehabil Assist Technol **11**(6): 478-483.
225. Monticone, M., E. Ambrosini, R. Fiorentini, B. Rocca, V. Liquori, A. Pedrocchi and S. Ferrante (2014). "Reliability of spatial-temporal gait parameters during dual-task interference in people with multiple sclerosis. A cross-sectional study." Gait & posture **40**(4): 715-718.
226. Moon, Y., R. S. McGinnis, K. Seagers, R. W. Motl, N. Sheth, J. A. Wright, Jr., R. Ghaffari and J. J. Sosnoff (2017). "Monitoring gait in multiple sclerosis with novel wearable motion sensors." PLoS One **12**(2): e0171346.
227. Moon, Y., D. A. Wajda, R. W. Motl and J. J. Sosnoff (2015). "Stride-time variability and fall risk in persons with multiple sclerosis." Multiple sclerosis international **2015**.
228. Morris, M. E., C. Cantwell, L. Vowels and K. Dodd (2002). "Changes in gait and fatigue from morning to afternoon in people with multiple sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **72**(3): 361-365.
229. Morrison, S., C. A. Rynders and J. J. Sosnoff (2016). "Deficits in medio-lateral balance control and the implications for falls in individuals with multiple sclerosis." Gait Posture **49**: 148-154.

230. Mostert, S. and J. Kesselring (2002). "Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis." Mult Scler **8**(2): 161-168.
231. Motl, R. W., J. A. Cohen, R. Benedict, G. Phillips, N. LaRocca, L. D. Hudson and R. Rudick (2017). "Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis." Mult Scler **23**(5): 704-710.
232. Motl, R. W., D. Dlugonski, Y. Suh, M. Weikert, S. Agiovlasitis, B. Fernhall and M. Goldman (2010). "Multiple Sclerosis Walking Scale-12 and oxygen cost of walking." Gait Posture **31**(4): 506-510.
233. Motl, R. W. and M. Goldman (2011). "Physical inactivity, neurological disability, and cardiorespiratory fitness in multiple sclerosis." Acta Neurol Scand **123**(2): 98-104.
234. Motl, R. W., M. D. Goldman and R. H. Benedict (2010). "Walking impairment in patients with multiple sclerosis: exercise training as a treatment option." Neuropsychiatric disease and treatment **6**: 767.
235. Motl, R. W., E. McAuley and E. M. Snook (2005). "Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis." Multiple Sclerosis Journal **11**(4): 459-463.
236. Motl, R. W., E. McAuley, E. M. Snook and J. A. Scott (2005). "Accuracy of two electronic pedometers for measuring steps taken under controlled conditions among ambulatory individuals with multiple sclerosis." Mult Scler **11**(3): 343-345.
237. Motl, R. W., N. Putzki, L. A. Pilutti and D. Cadavid (2015). "Longitudinal changes in self-reported walking ability in multiple sclerosis." PLoS One **10**(5): e0125002.
238. Motl, R. W. and B. M. Sandroff (2015). "Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis." Curr Neurol Neurosci Rep **15**(9): 62.
240. Motl, R. W., B. M. Sandroff, G. Kwakkel, U. Dalgas, A. Feinstein, C. Heesen, P. Feys and A. J. Thompson (2017). "Exercise in patients with multiple sclerosis." Lancet Neurol **16**(10): 848-856.
241. Motl, R. W., B. M. Sandroff and J. J. Sosnoff (2012). "Commercially available accelerometry as an ecologically valid measure of ambulation in individuals with multiple sclerosis." Expert Rev Neurother **12**(9): 1079-1088.
242. Motl, R. W., B. M. Sandroff, Y. Suh and J. J. Sosnoff (2012). "Energy cost of walking and its association with gait parameters, daily activity, and fatigue in persons with mild multiple sclerosis." Neurorehabil Neural Repair **26**(8): 1015-1021.
243. Motl, R. W., J. J. Sosnoff, D. Dlugonski, L. A. Pilutti, R. Klaren and B. M. Sandroff (2014). "Walking and cognition, but not symptoms, correlate with dual task cost of walking in multiple sclerosis." Gait Posture **39**(3): 870-874.

244. Motl, R. W., Y. Suh, S. Balantrapu, B. M. Sandroff, J. J. Sosnoff, J. Pula, M. D. Goldman and B. Fernhall (2012). "Evidence for the different physiological significance of the 6- and 2-minute walk tests in multiple sclerosis." BMC Neurol **12**: 6.
245. Moumdjian, L., E. Gervasoni, F. Van Halewyck, B. O. Eijnde, I. Wens, F. Van Geel, B. Van Wijmeersch, P. Feys and P. Van Asch (2018). "Walking endurance and perceived symptom severity after a single maximal exercise test in persons with mild disability because of multiple sclerosis." Int J Rehabil Res **41**(4): 316-322.
246. Moumdjian, L., B. Moens, P. J. Maes, J. Van Nieuwenhoven, B. Van Wijmeersch, M. Leman and P. Feys (2019). "Walking to Music and Metronome at Various Tempi in Persons With Multiple Sclerosis: A Basis for Rehabilitation." Neurorehabil Neural Repair: 1545968319847962.
247. Mulligan, H., G. J. Treharne, L. A. Hale and C. Smith (2013). "Combining self-help and professional help to minimize barriers to physical activity in persons with multiple sclerosis: a trial of the "Blue Prescription" approach in New Zealand." J Neurol Phys Ther **37**(2): 51-57.
248. Nadeau, S., D. Gravel, A. B. Arsenault and D. Bourbonnais (1999). "Plantarflexor weakness as a limiting factor of gait speed in stroke subjects and the compensating role of hip flexors." Clin Biomech (Bristol, Avon) **14**(2): 125-135.
249. Neven, A., A. Vanderstraeten, D. Janssens, G. Wets and P. Feys (2016). "Understanding walking activity in multiple sclerosis: step count, walking intensity and uninterrupted walking activity duration related to degree of disability." Neurol Sci **37**(9): 1483-1490.
250. Newman, M. A., H. Dawes, M. van den Berg, D. T. Wade, J. Burridge and H. Izadi (2007). "Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study." Mult Scler **13**(1): 113-119.
251. Nieuwenhuis, M. M., H. Van Tongeren, P. S. Sorensen and M. Ravnborg (2006). "The six spot step test: a new measurement for walking ability in multiple sclerosis." Mult Scler **12**(4): 495-500.
252. Nilsagard, Y., H. Gunn, J. Freeman, P. Hoang, S. Lord, R. Mazumder and M. Cameron (2015). "Falls in people with MS--an individual data meta-analysis from studies from Australia, Sweden, United Kingdom and the United States." Mult Scler **21**(1): 92-100.
253. Nilsagard, Y., C. Lundholm, E. Denison and L. G. Gunnarsson (2009). "Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis -- a longitudinal study." Clin Rehabil **23**(3): 259-269.
254. Nilsagard, Y., C. Lundholm, L. G. Gunnarsson and E. Denison (2007). "Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with multiple sclerosis." Physiother Res Int **12**(2): 105-114.

255. Nilsagard, Y., E. Westerdahl, A. Wittrin and M. Gunnarsson (2016). "Walking Distance as a Predictor of Falls in People With Multiple Sclerosis." Physiother Res Int **21**(2): 102-108.
256. Nogueira, L. A., L. T. Dos Santos, P. G. Sabino, R. M. Alvarenga and L. C. Santos Thuler (2013). "Factors for lower walking speed in persons with multiple sclerosis." Mult Scler Int **2013**: 875648.
257. Nogueira, L. A., L. Teixeira, P. Sabino, H. A. Filho, R. M. Alvarenga and L. C. Thuler (2013). "Gait characteristics of multiple sclerosis patients in the absence of clinical disability." Disabil Rehabil **35**(17): 1472-1478.
258. O'Connor, P., A. Goodman, L. Kappos, F. Lublin, C. Polman, R. A. Rudick, K. Hauswirth, L. M. Cristiano, F. Forrestal and P. Duda (2014). "Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study." Neurology **83**(1): 78-86.
259. Oken, B. S., S. Kishiyama, D. Zajdel, D. Bourdette, J. Carlsen, M. Haas, C. Hugos, D. F. Kraemer, J. Lawrence and M. Mass (2004). "Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis." Neurology **62**(11): 2058-2064.
260. Olgiati, R., J. M. Burgunder and M. Mumenthaler (1988). "Increased energy cost of walking in multiple sclerosis: effect of spasticity, ataxia, and weakness." Arch Phys Med Rehabil **69**(10): 846-849.
261. Olgiati, R., J. Jacquet and P. E. Di Prampero (1986). "Energy cost of walking and exertional dyspnea in multiple sclerosis." Am Rev Respir Dis **134**(5): 1005-1010.
262. Orsnes, G. B., P. S. Sorensen, T. K. Larsen and M. Ravnborg (2000). "Effect of baclofen on gait in spastic MS patients." Acta Neurol Scand **101**(4): 244-248.
263. Paltamaa, J., T. Sarasoja, E. Leskinen, J. Wikstrom and E. Malkia (2007). "Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis." Arch Phys Med Rehabil **88**(12): 1649-1657.
264. Paltamaa, J., T. Sarasoja, E. Leskinen, J. Wikstrom and E. Malkia (2008). "Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people with multiple sclerosis who are ambulatory." Phys Ther **88**(2): 176-190.
265. Pashler, H. (1994). "Graded capacity-sharing in dual-task interference?" J Exp Psychol Hum Percept Perform **20**(2): 330-342.
266. Pau, M., S. Caggiari, A. Mura, F. Corona, B. Leban, G. Coghe, L. Lorefice, M. G. Marrosu and E. Cocco (2016). "Clinical assessment of gait in individuals with multiple sclerosis using wearable inertial sensors: Comparison with patient-based measure." Multiple sclerosis and related disorders **10**: 187-191.

267. Pau, M., G. Coghe, F. Corona, M. G. Marrosu and E. Cocco (2015). "Effect of spasticity on kinematics of gait and muscular activation in people with Multiple Sclerosis." J Neurol Sci **358**(1-2): 339-344.
268. Pau, M., F. Corona, G. Pilloni, M. Porta, G. Coghe and E. Cocco (2017). "Do gait patterns differ in men and women with multiple sclerosis?" Mult Scler Relat Disord **18**: 202-208.
269. Pearson, M., G. Dieberg and N. Smart (2015). "Exercise as a therapy for improvement of walking ability in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis." Arch Phys Med Rehabil **96**(7): 1339-1348.e1337.
270. Peebles, A. T., A. Reinholdt, A. P. Bruetsch, S. G. Lynch and J. M. Huisinga (2016). "Dynamic margin of stability during gait is altered in persons with multiple sclerosis." J Biomech **49**(16): 3949-3955.
271. Penner, I. K., E. C. Sivertsdotter, E. G. Celius, S. Fuchs, K. Schreiber, S. Berko and A. Svenningsson (2015). "Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness." Front Neurol **6**: 18.
272. Perry, J. and J. Burnfield (2010). "Gait Analysis; Normal and Pathological function, 2nd." Thorofare, NJ: Slack Incorporated. ISBN 9781556427664
273. Perry, J., M. Garrett, J. K. Gronley and S. J. Mulroy (1995). "Classification of walking handicap in the stroke population." Stroke **26**(6): 982-989.
274. Petajan, J. H., E. Gappmaier, A. T. White, M. K. Spencer, L. Mino and R. W. Hicks (1996). "Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis." Ann Neurol **39**(4): 432-441.
280. Petajan, J. H. and A. T. White (1999). "Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis." Sports Med **27**(3): 179-191.
281. Pfeiffer, J. and O. Švestková (2007). Mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví : MKF. ISBN 978-80-247-1587-2
282. Piirtola, M. and P. Era (2006). "Force platform measurements as predictors of falls among older people - a review." Gerontology **52**(1): 1-16.
283. Pilutti, L. A., D. Dlugonski, B. M. Sandroff, Y. Suh, J. H. Pula, J. J. Sosnoff and R. W. Motl (2013). "Gait and six-minute walk performance in persons with multiple sclerosis." J Neurol Sci **334**(1-2): 72-76.
284. Pilutti, L. A., D. A. Lelli, J. E. Paulseth, M. Crome, S. Jiang, M. P. Rathbone and A. L. Hicks (2011). "Effects of 12 weeks of supported treadmill training on functional ability and quality of life in progressive multiple sclerosis: a pilot study." Arch Phys Med Rehabil **92**(1): 31-36.

285. Platta, M. E., I. Ensari, R. W. Motl and L. A. Pilutti (2016). "Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis." Arch Phys Med Rehabil **97**(9): 1564-1572.
286. Pletcher, E. R., V. J. Williams, J. P. Abt, P. M. Morgan, J. J. Parr, M. F. Wohleber, M. Lovalekar and T. C. Sell (2017). "Normative Data for the NeuroCom Sensory Organization Test in US Military Special Operations Forces." J Athl Train **52**(2): 129-136.
287. Plummer, P., G. Eskes, S. Wallace, C. Giuffrida, M. Fraas, G. Campbell, K. Clifton and E. R. Skidmore (2013). "Cognitive-motor interference during functional mobility after stroke: state of the science and implications for future research." Arch Phys Med Rehabil **94**(12): 2565-2574.e2566.
288. Poh, P. Y. S., A. N. Adams, M. Huang, D. R. Allen, S. L. Davis, A. S. Tseng and C. G. Crandall (2017). "Increased postural sway in persons with multiple sclerosis during short-term exposure to warm ambient temperatures." Gait Posture **53**: 230-235.
289. Pohl, P. S., S. Perera, P. W. Duncan, R. Maletsky, R. Whitman and S. Studenski (2004). "Gains in distance walking in a 3-month follow-up poststroke: what changes?" Neurorehabil Neural Repair **18**(1): 30-36.
290. Polman, C. H., P. W. O'Connor, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, D. H. Miller, J. T. Phillips, F. D. Lublin, G. Giovannoni, A. Wajgt, M. Toal, F. Lynn, M. A. Panzara and A. W. Sandrock (2006). "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis." N Engl J Med **354**(9): 899-910.
291. Prosperini, L., C. Giannì, D. Fortuna, M. R. Marchetti and C. Pozzilli (2014). "Oral dalfampridine improves standing balance detected at static posturography in multiple sclerosis." Multiple sclerosis international **2014**.
292. Prosperini, L., M. C. Piattella, C. Gianni and P. Pantano (2015). "Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis." Neural Plast **2015**: 481574.
293. Rasova, K., E. Havrdova, P. Brandejsky, M. Zalisova, B. Foubikova and P. Martinkova (2006). "Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis." Mult Scler **12**(2): 227-234.
294. Remelius, J. G., S. L. Jones, J. D. House, M. A. Busa, J. L. Averill, K. Sugumaran, J. A. Kent-Braun and R. E. Van Emmerik (2012). "Gait impairments in persons with multiple sclerosis across preferred and fixed walking speeds." Arch Phys Med Rehabil **93**(9): 1637-1642.
295. Rietberg, M. B., D. Brooks, B. M. Uitdehaag and G. Kwakkel (2005). "Exercise therapy for multiple sclerosis." Cochrane Database Syst Rev(1): Cd003980.

296. Rodgers, M. M., J. A. Mulcare, D. L. King, T. Mathews, S. C. Gupta and R. M. Glaser (1999). "Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program." J Rehabil Res Dev **36**(3): 183-188.
297. Rodriguez, M., A. Siva, J. Ward, K. Stolp-Smith, P. O'brien and L. Kurland (1994). "Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota." Neurology **44**(1): 28-28.
298. Roeing, K. L., Y. Moon and J. J. Sosnoff (2017). "Unplanned gait termination in individuals with multiple sclerosis." Gait Posture **53**: 168-172.
299. Roeing, K. L., D. A. Wajda, R. W. Motl and J. J. Sosnoff (2015). "Gait termination in individuals with multiple sclerosis." Gait Posture **42**(3): 335-339.
300. Roeing, K. L., D. A. Wajda and J. J. Sosnoff (2016). "Time dependent structure of postural sway in individuals with multiple sclerosis." Gait & posture **48**: 19-23.
301. Romberg, A., A. Ikonen, J. Ruutiainen, A. Virtanen and P. Hamalainen (2012). "The effects of heat stress on physical functioning in persons with multiple sclerosis." J Neurol Sci **319**(1-2): 42-46.
302. Romberg, A., A. Virtanen and J. Ruutiainen (2005). "Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis." J Neurol **252**(7): 839-845.
303. Romberg, A., A. Virtanen, J. Ruutiainen, S. Aunola, S. L. Karppi, M. Vaara, J. Surakka, T. Pohjolainen and A. Seppanen (2004). "Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study." Neurology **63**(11): 2034-2038.
304. Rosti-Otajarvi, E., P. Hamalainen, K. Koivisto and L. Hokkanen (2008). "The reliability of the MSFC and its components." Acta Neurol Scand **117**(6): 421-427.
305. Rosti-Otajarvi, E. M. and P. I. Hamalainen (2014). "Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis." Cochrane Database Syst Rev(2): Cd009131.
306. Rougier, P. (1999). "Influence of visual feedback on successive control mechanisms in upright quiet stance in humans assessed by fractional Brownian motion modelling." Neurosci Lett **266**(3): 157-160.
307. Rudroff, T. and F. Proessl (2018). "Effects of Muscle Function and Limb Loading Asymmetries on Gait and Balance in People With Multiple Sclerosis." Front Physiol **9**: 531.
308. Rusu, L., M. C. Neamtu, E. Rosulescu, G. Cosma, M. Dragomir and M. I. Marin (2014). "Analysis of foot and ankle disorders and prediction of gait in multiple sclerosis rehabilitation." Eur J Med Res **19**: 73.

309. Sabapathy, N. M., C. L. Minahan, G. T. Turner and S. A. Broadley (2011). "Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study." Clin Rehabil **25**(1): 14-24.
310. Sacco, R., R. Bussman, P. Oesch, J. Kesselring and S. Beer (2011). "Assessment of gait parameters and fatigue in MS patients during inpatient rehabilitation: a pilot trial." J Neurol **258**(5): 889-894.
311. Sanders, E. A. and R. J. Arts (1986). "Paraesthesiae in multiple sclerosis." J Neurol Sci **74**(2-3): 297-305.
312. Sandroff, B. M., J. J. Sosnoff and R. W. Motl (2013). "Physical fitness, walking performance, and gait in multiple sclerosis." Journal of the Neurological sciences **328**(1-2): 70-76.
313. Sanchez-Lastra, M. A., D. Martinez-Aldao, A. J. Molina and C. Ayan (2019). "Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis." Mult Scler Relat Disord **28**: 199-212.
314. Sethy, D., P. Bajpai and E. S. Kujur (2010). "Effect of task related circuit training on walking ability in a Multiple Sclerosis subject. A single case study." NeuroRehabilitation **26**(4): 331-337.
315. Shafizadeh, M., G. K. Platt and B. Mohammadi (2013). "Effects of different focus of attention rehabilitative training on gait performance in Multiple Sclerosis patients." J Bodyw Mov Ther **17**(1): 28-34.
316. Shahraki, M., M. Sohrabi, H. R. Taheri Torbati, K. Nikkhah and M. NaeimiKia (2017). "Effect of rhythmic auditory stimulation on gait kinematic parameters of patients with multiple sclerosis." J Med Life **10**(1): 33-37.
317. Shanahan, C. J., F. Boonstra, L. E. Cofré Lizama, M. Strik, B. A. Moffat, F. Khan, T. J. Kilpatrick, A. Van Der Walt, M. P. Galea and S. C. Kolbe (2018). "Technologies for advanced gait and balance assessments in people with multiple sclerosis." Frontiers in neurology **8**: 708.
318. Sharma, K. R., J. Kent-Braun, M. A. Mynhier, M. W. Weiner and R. G. Miller (1995). "Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis." Muscle Nerve **18**(12): 1403-1411.
319. Sheffler, L. R., S. N. Bailey and J. Chae (2009). "Spatiotemporal and kinematic effect of peroneal nerve stimulation versus an ankle-foot orthosis in patients with multiple sclerosis: a case series." PM&R **1**(7): 604-611.
320. Shumway-Cook, A., M. Woollacott, K. A. Kerns and M. Baldwin (1997). "The effects of two types of cognitive tasks on postural stability in older adults with and without a history of falls." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **52**(4): M232-240.
321. Shumway-Cook, A. and M. H. Woollacott (2007). Motor control: translating research into clinical practice, Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 149630263X

322. Schmid, A., P. W. Duncan, S. Studenski, S. M. Lai, L. Richards, S. Perera and S. S. Wu (2007). "Improvements in speed-based gait classifications are meaningful." Stroke **38**(7): 2096-2100.
323. Sinkjaer, T., J. B. Andersen and J. F. Nielsen (1996). "Impaired stretch reflex and joint torque modulation during spastic gait in multiple sclerosis patients." J Neurol **243**(8): 566-574.
324. Skjerbaek, A. G., A. B. Moller, E. Jensen, K. Vissing, H. Sorensen, L. Nybo, E. Stenager and U. Dalgas (2013). "Heat sensitive persons with multiple sclerosis are more tolerant to resistance exercise than to endurance exercise." Mult Scler **19**(7): 932-940.
325. Skjerbaek, A. G., M. Naesby, K. Lutzen, A. B. Moller, E. Jensen, I. Lamers, E. Stenager and U. Dalgas (2014). "Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis." Mult Scler **20**(5): 627-630.
326. Snook, E. M. and R. W. Motl (2009). "Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis." Neurorehabil Neural Repair **23**(2): 108-116.
327. Snook, E. M., R. W. Motl and R. C. Gliottoni (2009). "The effect of walking mobility on the measurement of physical activity using accelerometry in multiple sclerosis." Clin Rehabil **23**(3): 248-258.
328. Socie, M. J. and J. J. Sosnoff (2013). "Gait variability and multiple sclerosis." Multiple sclerosis international **2013**.
329. Sosnoff, J. J., M. D. Goldman and R. W. Motl (2010). "Real-life walking impairment in multiple sclerosis: preliminary comparison of four methods for processing accelerometry data." Mult Scler **16**(7): 868-877.
330. Sosnoff, J. J., R. E. Klaren, L. A. Pilutti, D. Dlugonski and R. W. Motl (2015). "Reliability of gait in multiple sclerosis over 6 months." Gait Posture **41**(3): 860-862.
331. Sosnoff, J. J., B. M. Sandroff and R. W. Motl (2012). "Quantifying gait abnormalities in persons with multiple sclerosis with minimal disability." Gait & posture **36**(1): 154-156.
332. Sosnoff, J. J., B. M. Sandroff and R. W. Motl (2012). "Quantifying gait abnormalities in persons with multiple sclerosis with minimal disability." Gait Posture **36**(1): 154-156.
333. Sosnoff, J. J., M. Weikert, D. Dlugonski, D. C. Smith and R. W. Motl (2011). "Quantifying gait impairment in multiple sclerosis using GAITRite technology." Gait Posture **34**(1): 145-147.
334. Souza, A., A. Kelleher, R. Cooper, R. A. Cooper, L. I. Iezzoni and D. M. Collins (2010). "Multiple sclerosis and mobility-related assistive technology: systematic review of literature." J Rehabil Res Dev **47**(3): 213-223.

335. Soysal Tomruk, M., M. Z. Uz, B. Kara and E. Idiman (2016). "Effects of Pilates exercises on sensory interaction, postural control and fatigue in patients with multiple sclerosis." Mult Scler Relat Disord **7**: 70-73.
336. Spain, R. I., R. J. St George, A. Salarian, M. Mancini, J. M. Wagner, F. B. Horak and D. Bourdette (2012). "Body-worn motion sensors detect balance and gait deficits in people with multiple sclerosis who have normal walking speed." Gait Posture **35**(4): 573-578.
337. Springer, S. and S. Khamis (2017). "Effects of functional electrical stimulation on gait in people with multiple sclerosis - A systematic review." Mult Scler Relat Disord **13**: 4-12.
338. Stellmann, J. P., A. Neuhaus, N. Gotze, S. Briken, C. Lederer, M. Schimpl, C. Heesen and M. Daumer (2015). "Ecological validity of walking capacity tests in multiple sclerosis." PLoS One **10**(4): e0123822.
339. Storm, F. A., K. P. S. Nair, A. J. Clarke, J. M. Van der Meulen and C. Mazza (2018). "Free-living and laboratory gait characteristics in patients with multiple sclerosis." PLoS One **13**(5): e0196463.
340. Straudi, S., C. Fanciullacci, C. Martinuzzi, C. Pavarelli, B. Rossi, C. Chisari and N. Basaglia (2016). "The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: A randomized controlled trial." Mult Scler **22**(3): 373-384.
341. Straudi, S., C. Martinuzzi, C. Pavarelli, A. Sabbagh Charabati, M. G. Benedetti, C. Foti, M. Bonato, E. Zancato and N. Basaglia (2014). "A task-oriented circuit training in multiple sclerosis: a feasibility study." BMC Neurol **14**: 124.
342. Stutzer, P. and J. Kesselring (2008). "Wilhelm Uhthoff: a phenomenon 1853 to 1927." Int MS J **15**(3): 90-93.
343. Sutliff, M. H. (2010). "Contribution of impaired mobility to patient burden in multiple sclerosis." Curr Med Res Opin **26**(1): 109-119.
344. Swinnen, E., J. P. Baeyens, S. Pintens, J. Van Nieuwenhoven, S. Ilsbrouckx, R. Buyl, C. Ron, M. Goossens, R. Meeusen and E. Kerckhofs (2014). "Trunk kinematics during walking in persons with multiple sclerosis: the influence of body weight support." NeuroRehabilitation **34**(4): 731-740.
345. Swinnen, E., D. Beckwee, D. Pinte, R. Meeusen, J. P. Baeyens and E. Kerckhofs (2012). "Treadmill training in multiple sclerosis: can body weight support or robot assistance provide added value? A systematic review." Mult Scler Int **2012**: 240274.
346. Švestková, O. and S. Hoskovicová (2010). "Nové přístupy k náhledu na občana se zdravotním postižením a mezinárodní funkčních schopností, disability a zdraví." E-psychologie **4**(4).

346. Tallner, A., A. Waschbisch, I. Wenny, S. Schwab, C. Hentschke, K. Pfeifer and M. Maurer (2012). "Multiple sclerosis relapses are not associated with exercise." Mult Scler **18**(2): 232-235.
347. Tantucci, C., M. Massucci, R. Piperno, V. Grassi and C. A. Sorbini (1996). "Energy cost of exercise in multiple sclerosis patients with low degree of disability." Mult Scler **2**(3): 161-167.
348. Thoumie, P., D. Lamotte, S. Cantalloube, M. Faucher and G. Amarenco (2005). "Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis." Mult Scler **11**(4): 485-491.
349. Thoumie, P. and E. Mevellec (2002). "Relation between walking speed and muscle strength is affected by somatosensory loss in multiple sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(3): 313-315.
350. Tyson, S. and L. Connell (2009). "The psychometric properties and clinical utility of measures of walking and mobility in neurological conditions: a systematic review." Clin Rehabil **23**(11): 1018-1033.
351. Vachová, M. (2012). "Epidemie roztroušené sklerózy ve světě?" Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie : časopis českých a slovenských neurologů a neurochirurgů **75**(6): 701-706.
352. van Asch, P. (2011). "Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 2–patients' perspectives." Eur Neurol Rev **6**(2): 115-120.
353. van den Berg, M., H. Dawes, D. T. Wade, M. Newman, J. Burridge, H. Izadi and C. M. Sackley (2006). "Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(4): 531-533.
354. van der Linden, M. L., C. Bulley, L. J. Geneen, J. E. Hooper, P. Cowan and T. H. Mercer (2014). "Pilates for people with multiple sclerosis who use a wheelchair: feasibility, efficacy and participant experiences." Disability and rehabilitation **36**(11): 932-939.
355. van der Linden, M. L., S. M. Scott, J. E. Hooper, P. Cowan and T. H. Mercer (2014). "Gait kinematics of people with multiple sclerosis and the acute application of functional electrical stimulation." Gait Posture **39**(4): 1092-1096.
356. van Stel, H. F., J. M. Bogaard, L. H. Rijssenbeek-Nouwens and V. T. Colland (2001). "Multivariable assessment of the 6-min walking test in patients with chronic obstructive pulmonary disease." Am J Respir Crit Care Med **163**(7): 1567-1571.
357. Verza, R., M. A. Battaglia and M. M. Uccelli (2010). "Manual wheelchair propulsion pattern use by people with multiple sclerosis." Disabil Rehabil Assist Technol **5**(5): 314-317.

358. Verza, R., M. L. Carvalho, M. A. Battaglia and M. M. Uccelli (2006). "An interdisciplinary approach to evaluating the need for assistive technology reduces equipment abandonment." Mult Scler **12**(1): 88-93.
359. Vollmer, T. and H. R. Henney, 3rd (2009). "Pharmacokinetics and tolerability of single escalating doses of fampridine sustained-release tablets in patients with multiple sclerosis: a Phase I-II, open-label trial." Clin Ther **31**(10): 2206-2214.
360. Voloshyna, N., E. Havrdova, M. Hutchinson, T. Nehrych, X. You, S. Belachew, C. Hotermans and D. Paes (2015). "Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM." Eur J Neurol **22**(3): 570-577.
361. Wagner, J. M., T. R. Kremer, L. R. Van Dillen and R. T. Naismith (2014). "Plantarflexor weakness negatively impacts walking in persons with multiple sclerosis more than plantarflexor spasticity." Arch Phys Med Rehabil **95**(7): 1358-1365.
362. Wajda, D. A., Y. Moon, R. W. Motl and J. J. Sosnoff (2015). "Preliminary investigation of gait initiation and falls in multiple sclerosis." Arch Phys Med Rehabil **96**(6): 1098-1102.
363. Wajda, D. A. and J. J. Sosnoff (2015). "Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: a systematic review of evidence, correlates, and consequences." Biomed Res Int **2015**: 720856.
364. Weinshenker, B. G., B. Bass, G. P. Rice, J. Noseworthy, W. Carriere, J. Baskerville and G. C. Ebers (1989). "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability." Brain **112** (Pt 1): 133-146.
365. Wens, I., U. Dalgas, F. Vandenabeele, L. Grevendonk, K. Verboven, D. Hansen and B. O. Eijnde (2015). "High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial." PLoS One **10**(9): e0133697.
366. White, L. J., V. Castellano and S. C. Mc Coy (2006). "Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis." Journal of sports sciences **24**(8): 911-914.
White, L. J. and R. H. Dressendorfer (2004). "Exercise and multiple sclerosis." Sports Med **34**(15): 1077-1100.
367. Whittle, M. W. (2014). Gait analysis: an introduction, Butterworth-Heinemann. ISBN 978-0750652629
368. Wingerchuk, D. M. (2008). Current evidence and therapeutic strategies for multiple sclerosis. Seminars in neurology, © Thieme Medical Publishers. (Seminars in Neurology (2008) 28, 1, (65)). *Seminars in Neurology*, 28(3), 389.

369. Wonneberger, M. and S. Schmidt (2015). "Changes of gait parameters following long-term aerobic endurance exercise in mildly disabled multiple sclerosis patients: an exploratory study." Eur J Phys Rehabil Med **51**(6): 755-762.
370. Woollacott, M. and A. Shumway-Cook (2002). "Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research." Gait Posture **16**(1): 1-14.
371. Woollacott, M. H. and A. Shumway-Cook (2005). "Postural dysfunction during standing and walking in children with cerebral palsy: what are the underlying problems and what new therapies might improve balance?" Neural Plast **12**(2-3): 211-219; discussion 263-272.
372. Yildiz, M. (2012). "The impact of slower walking speed on activities of daily living in patients with multiple sclerosis." Int J Clin Pract **66**(11): 1088-1094.
373. Zorner, B., L. Filli, K. Reuter, S. Kapitza, L. Lorincz, T. Sutter, D. Weller, M. Farkas, C. S. Easthope, A. Czaplinski, M. Weller and M. Linnebank (2016). "Prolonged-release fampridine in multiple sclerosis: Improved ambulation effected by changes in walking pattern." Mult Scler **22**(11): 1463-1475.
374. Zwibel, H. L. (2009). "Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis." Adv Ther **26**(12): 1043-1057.

SEZNAM TABULEK A OBRÁZKŮ

Tabulka 1 - Symptomy RS podle lokalizace zánětlivého poškození	12
Tabulka 2 - Vztah rychlosti chůze a omezení ADL aktivit u osob s RS.....	47
Tabulka 3 - Výkon osob s RS a zdravých kontrol ve funkčních testech.....	67
Tabulka 4 - Podrobné časo-prostorové parametry chůze u osob s RS s minimální disabilitou a zdravých kontrol	69
Tabulka 5 - Časoprostorové parametry u osob s různou mírou neurologického deficit (EDSS)	75
Tabulka 6 - Vyšetřované parametry chůze během terapie lékem natalizumab	81
Tabulka 7 - Borgova škála	94
Tabulka 8 – Výsledky měření před a po absolvování 12 týdenního cvičebního programu	96
Tabulka 9 - Podrobné časo-prostorové parametry chůze	101
Tabulka 10 - Výsledky vyšetření před a po 10 týdnech cvičení Pilates.....	106
Obrázek 1 – Definice typů RS podle aktivity nemoci.....	13
Obrázek 2 - Fáze krokového cyklu	16
Obrázek 3 - Krokový cyklus	18
Obrázek 4 - Grafické vyjádření kroku	18
Obrázek 5 - Timed Up and Go test	22
Obrázek 6 - Six Spot Step Test	22
Obrázek 7 - Systém GAITrite	27
Obrázek 8 - Dotazník Multiple Sclerosis Walking Scale-12.....	30
Obrázek 9 - Tzv. motýlí diagram zobrazující pohyb projekce těžiště těla při chůzi.....	32
Obrázek 10 - Škála EDSS (Expanded Disability Status Scale)	37
Obrázek 11 - Patofyziologické změny mající vliv na variabilitu parametrů chůze	41
Obrázek 12 - Grafické znázornění témat objevujících se v souvislosti se ztrátou pohyblivosti .	46
Obrázek 13 - Grafické porovnání výkonu ve funkčních testech chůze.....	68
Obrázek 14 - Grafické znázornění časo-prostorových parametrů chůze u osob s různou mírou neurologické disability	76
Obrázek 15 – Vývoj měřených parametrů chůze v čase	83
Obrázek 16 - Kombinovaný kruhový trénink	93
Obrázek 17 - Ukázka cvičení Pilates.....	107

SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORKY

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s IF (souhrnný impact factor 8,45)

Novotná K, Sobisek L, Horakova D, Havrdova E, Lizrova Preiningerova J: Quantification of gait abnormalities in healthy looking multiple sclerosis patients (with Expanded Disability Status Scale 0-1.5), *European Neurology* 2016;76(3-4):99-104. Epub 2016 Aug 6. **IF 1,69**

Lizrova Preiningerova J, **Novotná K**, Rusz J, Sucha L, Ruzicka E, Havrdova E: Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5), *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation* 2015; Feb 10;12:14. doi: 10.1186/s12984-015-0001-0. **IF 3,516**

Novotná K, Rusz J, Kubala Havrdova E, Lizrova Preiningerova J: Why patients with multiple sclerosis perceive improvement of gait during treatment with Natalizumab?, *Journal of Neural Transmission* 2019; Jun;126(6):731-737. doi: 10.1007/s00702-019-02013. **IF 2,9**

Novotná K, Jeníček J, Janatová M, Kubala Havrdová E, Angerová Y: Neurorehabilitace poruch chůze s využitím funkční elektrické stimulace: aktuální poznatky z randomizovaných klinických studií, *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2019; 82 (6), 621-626.. doi: 10.14735/amcsnn2019621. **IF 0,35**

b) bez IF

Novotná K, Lizrova Preiningerova J, Sobisek L, Kubala Havrdová E: What variability of treatment effect of fampridine can we expect in people with multiple sclerosis? *Journal of Multiple Sclerosis* 2017; 4:206. doi:10.4172/2376-0389.1000206

Novotná K, Sucha L, Kalincik T, Reznicek P, Sobisek L, Hoskovcova M, Kubala Havrdova E: Circuit training can have positive impact on muscle strength, balance, depression and fatigue in multiple sclerosis patients: a randomized controlled study. *United Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2019; 1(1): 1-8.

Novotná K, Sucha L, Reznicek P, Sobisek L, Kubala Havrdova E. Effect of different exercise regimen on walking performance in people with multiple sclerosis, International Society for Posture and Gait Research (ISPGR) *konference 2019; poster P3-Q-138*

Novotná K, Gabrielová A, Kővári M. Možnosti využití cvičení Pilates u pacientů s roztroušenou sklerózou, *Rehabilitace a fyzikální lékařství* 2019; 3, 26.

Novotná K, Konvalinková R, Lizrová Preiningerová J, Kubala Havrdová E. Možnosti ovlivnění syndromu „foot drop“ u pacientů s roztroušenou sklerózou: srovnání vlivu

funkční elektrické stimulace a peroneální ortézy – výsledky pilotní studie. *Neurologie pro praxi*. 2019, **20**(2), 138-144. ISSN 1213-1814

Novotná K, Jeníček J. Využití funkční elektrostimulace (FES) u dospělých neurologických pacientů: možnosti FES k ovlivnění chůze. *Neurologie pro praxi* (přijato k publikaci)

Novotná K, Větrovská R, Hlailayová D, Řezníček P, Kubala Havrdová E. Využití krokoměřů pro zvýšení pohybové aktivity. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca* 2019; 28 (1):2-9. ISSN 1210-5481

Novotná, Klára, Konvalinková Romana. Využití funkční elektrostimulace pro ovlivnění chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. 2017, **24**(3), 170-177. ISSN 1211-2658

Novotná, Klára. Poruchy chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou a možnosti jejich rehabilitační terapie. In: *Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou*. 2016, s. 25-33. ISBN 978-80-7471-172-5.

Novotná Klára, Lízrová Preiningerová Jana. Poruchy chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou. *Neurologie pro praxi*. 2013, **14**(4), 185-187. ISSN 1213-1814.

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s IF (souhrnný impact factor 9,28)

Rusz J, Benova B, Ruzickova H, Novotny M, Tykalova T, Hlavnicka J, Uher T, Vaneckova M, Andelova M, **Novotna K**, Kadrnozkova L, Horakova D. Brain volumetric correlates of dysarthria in multiple sclerosis. *Brain Language*, 2019, 194: 58-64. ISSN 0093-934X. **IF 2,7**

Friedova L, Rusz J, Motyl J, Srpova B, Vodehnalova K, Andelova M, **Novotna K**, Novotny M, Ruzickova H, Tykalova T, Kubala Havrdova E, Horakova D, Uher T. Slowed articulation rate is associated with information processing speed decline in multiple sclerosis: a pilot study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019;65:28-33. **IF 1,37**

Kadrnozkova, L., M. Vaneckova, L. Sobisek, B. Benova, K. Kucerova, J. Motyl, M. Andelova, **K. Novotna**, J. Lizrova Preiningerova, J. Krasensky, E. Havrdova, D. Horakova and T. Uher. Combining clinical and magnetic resonance imaging markers enhances prediction of 12-year employment status in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurological Science*, 2018, 388: 87-93. **IF 2,295**

Rusz J, Benova B, Ruzickova H, Novotny M, Tykalova T, Hlavnicka J, Uher T, Vaneckova M, Andelova M, **Novotna K**, Kadrnozkova L, Horakova D. Characteristics of motor speech phenotypes in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2018;19:62-69. **IF 2,72**

Keclíková L, Hoskovcová M, Gál O, Havrdová E, **Novotná K**. Možnosti pohybových aktivit u pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2014; 77/ 110(1): 23–28. ISSN 1210-7859. **IF 0,2**

b) bez IF

Kim WJ, **Novotna K**, Amatya B, Khan F. Clinical practice guidelines for the management of brain tumours: a rehabilitation perspective. *Journal of rehabilitation medicine*. 2019, 51 (2), 89-96. doi.org/10.2340/16501977-2509

Novotná, K, Braumová, L. Možnosti využití taneční podložky v neurorehabilitaci - příklad využití u osob s roztroušenou sklerózou. *Rehabilitácia (Bratislava)*, 2019, roč. 56, č. 1, s. 41-47. ISSN: 0375-0922.

Novotná K, Janatová M., Kadrnožková L., Holeňová M., Motýl J., Horáková D., Kubala Havrdová E. Pilotní studie využitelnosti nového programu pro kognitivní rehabilitaci osob s roztroušenou sklerózou. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. 2018, **25**(3), 131-136. ISSN 1211-2658

Novotná K, Kadrnožková L, Blahová Dušánková J. Kognitivní rehabilitace u roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi* (přijato k publikaci)

Novotná K. Suchá L. Únava jako nejčastější překážka pohybových aktivit u osob s roztroušenou sklerózou. *Rehabilitácia*. 2018, **55**(2), 102-112. ISSN 0375-0922.

Kövari M, **Novotná K**, Havlíčková M, Roubíčková L, Konvalinková R, Kadrnožková L, Suchá L. Léčba roztroušené sklerózy z pohledu rehabilitace. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. 2018, **25**(1), 3-10. ISSN 1211-2658.

Novotna K, Janatova M, Hana K, Preiningerova Lizrova J, Kubala Havrdova E: Pilot study of balance training using visual biofeedback in people with multiple sclerosis with balance impairment. *EMJ Neurol*. 2018; 6 (1): 48-50. Abstract Review No.AR2

Novotná, Klára. Význam rehabilitace v terapii symptomů pacientů s roztroušenou sklerózou. *Medicina pro praxi*. 2017, **14**(1), 34-38. ISSN 1214-8687.

Novotná, Klára. Motivace ke cvičení u pacientů s roztroušenou sklerózou. In: Současné trendy v rehabilitaci pacientů s roztroušenou sklerózou. Olomouc : Solen, s.r.o., [2016]. 2016, s. 53-57. ISBN: 978-80-7471-172-5.

Novotná, Klára a Suchá Lucie. Motivace pacientů s roztroušenou sklerózou ke skupinovým pohybovým aktivitám. *Rehabilitácia*. 2016, **53**(1), 72-79. ISSN 0375-0922

Kövari M, Suchá L, Havlíčková M, Roubíčková L, **Novotná K**, Lavičková R. Léčba roztroušené sklerózy z pohledu rehabilitace. In: *Mezioborová péče o pacienty s roztroušenou sklerózou*. 2015, s. 41-51. ISBN 978-80-7471-119-0.

Novotná K, Suchá L. Faktory ovlivňující compliance pacientů s roztroušenou sklerózou ke skupinovým pohybovým aktivitám. In: *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2013, **76**(Suppl. 2), s. 82. ISSN 1210-7859.